

ヒトヘミン関係資料

1. ポルフィリン症とは

ポルフィリン症は、ヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によって、ポルフィリン中間代謝物が皮膚に沈着し、その光毒性反応により、日光誘発性皮膚障害を生じる疾患である。

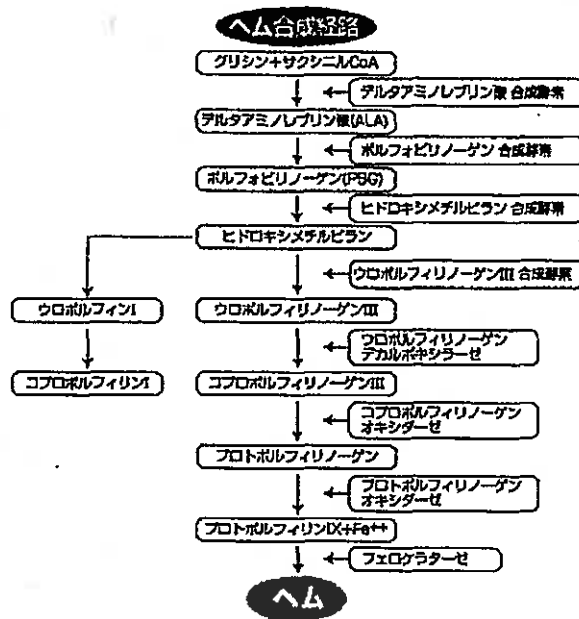


図 ポルフィリン・ヘム合成系

2. ヒトヘミンとは

ヒトヘミンは、ヒトの血液から作られる。当該薬剤はヘムを含有するため、その投与により、体内のヘム量を補い、ポルフィリン・ヘム合成系をフィードバック阻害することにより、ポルフィリン中間代謝物の生成を抑制して、ポルフィリン症の発症を防ぐとされている。

平成19年11月22日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

ヒトヘミン(海外商品名:NORMOSANG)への承認申請及び健康保険適用のお願い

拝啓

頭書の件に係わる、全国ポルフィリン代謝障害患者の会(さくら友の会)の要望書が同封別紙の通り提出されておりますが、これに合わせ、ポルフィリン研究会としても、ヒトヘミン(海外商品名:NORMOSANG)の速やかな承認申請及び健康保険適用を、次の通り強く要望致します。

ポルフィリン症及びその現状につきましては、患者の会の要望書及び同封資料の通りでありますので、ポルフィリン研究会としての要望理由を下記致します。

1. 患者の会要望書に記載されているように、重篤の場合の有効な治療薬(ヒトヘミン等)が日本では認可されていない。
2. 重篤の場合の治療法がないため、患者が死に至るケースが幾つか報告されている。
3. NORMOSANG は、欧米で重篤を含み多くのケースでその有効性、安全性が確認され、ポルフィリン症治療薬として広く認可されている。
4. 現状日本では、ブドウ糖の連続大量投与等治療法が一般的ではあるものの、患者や症状により必ずしも有効性が一定ではなく、治療薬の幅を広げることが、ポルフィリン症治療の質を著しく高めることに繋がる。
5. ポルフィリン症治療薬の認可が、同症に対する医師の関心を高め、同症の問題点の一つである誤診率の改善に繋がる。
6. 認可されたとしても、有効な治療或いは予防には定期的継続使用が求められるが、保険適用がなされなければ、経済的理由等により事実上不可能である。

就きましては、上記の要望理由をご賢察の上、頭書薬の承認申請及び健康保険適用を是非検討下さるよう、患者の会要望に合わせ、衷心よりお願い申し上げます。

尚、ポルフィリン研究会組織図をご参考として添付致します。

敬具

ポルフィリン研究会

ポルフィリン研究会会長 堀江 裕（島根県済生会江津総合病院長）



ポルフィリン研究会組織概要

(平成19～20年度)

- 会 長 堀江 裕 (島根県済生会江津総合病院院長)
- 顧 問 菊地吾郎 (日本医科大学名誉学長、東北大学名誉教授)
浦田郡平 (国立公衆衛生院名誉教授)
佐野晴洋 (滋賀医科大学元学長、京都大学名誉教授)
高久史麿 (自治医科大学学長)
佐々 茂 (ロックフェラー大学名誉教授)
飯島 登 (聖マリアンナ医科大学名誉教授)
工藤吉郎 (聖マリアンナ医科大学客員教授)
- 常任幹事 浦部晶夫 (NTT関東病院血液内科部長)
大倉一郎 (東京工業大学副学長)
西出宏之 (早稲田大学理工学部教授)
梶原正宏 (明治薬科大学薬品化学教授)
近藤雅雄 (東横学園女子短期大学教授)
- 幹 事 岡崎太郎 (日本医科大学名誉教授)
加藤治文 (東京医科大学第一外科教授)
佐藤治男 (佐藤薬学研究所顧問)
佐々木英夫 (新潟こぼり病院糖尿病センター長)
柴原茂樹 (東北大学大学院医学系研究科教授)
大門 真 (山形大学医学部第三内科学准教授)
高村 昇 (長崎大学大学院・医歯薬総合研究科、公衆衛生学分野准教授)
中島 進 (帯広畜産大学保健管理センター教授)
藤岡裕二 (新日本製鐵先端技術研究所主任研究員)
野中薫雄 (琉球大学医学部皮膚科教授)
林 典夫 (仙台大学体育学部運動栄養学科長)
前田直人 (鳥取大学医学部講師)
吉田 匡 (山形大学医学部第1生化学教授)
和田 攻 (埼玉医科大学衛生学教授)

監 事 網中雅仁、田中利明 (聖マリアンナ医科大学予防医学教室)

雑誌「PORPHYRINS」編集委員会

委 員 長 : 大倉一郎 (前出)

副委員長 : 近藤雅雄 (前出)

委 員 : 浦部晶夫 (前出)、梶原正宏 (前出)、川上浩良 (東京都立大学工学部)、長野哲雄 (東京大学大学院薬学系研究科教授)、西出宏之 (前出)、堀江裕 (前出)

事 務 局 : 東京工業大学大学院生命理工学研究科大倉研究室内

平成19年11月26日

厚生労働大臣

舩添 要一 殿

ヒトヘミン(海外商品名:NORMOSANG)への承認申請及び健康保険適用のお願い

拝啓

全国ポルフィリン代謝障害患者の会(さくら友の会)を代表し、ヒトヘミン(海外商品名:NORMOSANG)の承認申請及び健康保険適用に関し、次の通り要望致します。ポルフィリン代謝障害(先天性ポルフィリン症)といってもお聞きになられたことはないと思いますが、通常ならば酵素の正常な働きにより肝臓や血液中のヘム(赤血球中の赤い色素)が生成される過程において、遺伝子の異常によって酵素障害を起し、ヘム合成の途中中間物がそのまま変換されずに体内に蓄積し、これが色々な害を及ぼす病気です。症状は先天性ポルフィリン症の病型により幾つかの種類に分けられますが、急性ポルフィリン症では四肢麻痺、腹痛、皮膚障害、筋肉、腎臓、肝臓、呼吸器等種々器官の機能低下、神経障害等が主な症状であり、特に、思春期以降に発病することが多いと言われております。適切な治療、予防策を講じなければ、通常の日常生活が非常に困難になるだけではなく、最終的には呼吸筋麻痺、肝不全等の臓器不全に陥り死に至る可能性が高い病気でもあります。(詳しくは、同封の参考資料をご参照下さい。)

本症にては、根本治療が確立されていないため、発症時或いは発症予防としての対症療法の治療のみとなります。日本ではヒトヘミン、ヘマチンの購入が難しいこともあり対症療法としてブドウ糖の大量投与が一般的であります。症状が重篤の場合は有効ではありません。一方、ヒトヘミン(NORMOSANG)は欧州を中心に広く認可・使用され、重篤の場合を含め多くのケースで有効であるとの報告がなされております。しかし、希少疾病のためでしょうか、ヒトヘミンは日本では製造販売されておらず、また、常時輸入販売している薬品会社もありません。

本薬は対症治療薬でありますので、糖尿病のインシュリン投与と同じく発症時或いは発症予防として適宜連続して使用することが求められます。しかし、安価な薬ではなく健康保険適用もされておきませんので、連続使用は経済的理由等により甚だ難しい状況です(一回の治療に、薬代として40万円程度必要と見積もられます)。

根本治療が確立されていないため、多くのポルフィリン症患者が、“今度は何時発症するのだろうか”、“症状が重篤の場合最悪死に至るのではないか”との不安を常に抱きつつ日々過ごしております。このような不安を軽減し、多くのポルフィリン症患者が健康的な生活を送るためには、本薬を始め、ヘミン等の定期的な投与が不可欠であり、また、重篤の場合の治療薬としても是非必要であります。しかし、残念ながら、日本では承認されていない薬であること、健康保険が適用されていないことにより、本薬の使用は事実上不可能な状況にあります。

更に申し上げるならば、会員の一人の症状が急速に悪化、四肢麻痺、呼吸筋麻痺に陥り、敗血症をも併発、現在ICUにて人工呼吸、人工透析を装着し、寝たきりの明日をも知れぬ状態にあります。この治療として本薬の可及的速やかな連続投与が不可欠な状況にあります。

就きましては、上記の厳しい状況をご賢察の上、頭書薬の承認申請及び健康保険適用を是非速やかにご検討下さるよう衷心よりお願い申し上げます。

大臣の本件へのご配慮、ご指導を切にお願い申し上げます。

尚、ポルフィリン症につきましての参考資料を併せ同封致しましたので、ご参照願えれば幸甚でございます。

敬具

全国ポルフィリン代謝障害患者の会(愛称:さくら友の会) 会員代表 室谷 一蔵

(住所: [REDACTED]、電話番号: [REDACTED])

全国ポルフィリン代謝障害患者の会(愛称:さくら友の会) 代表 近藤 雅雄

(住所: [REDACTED]、携帯番号: [REDACTED])



急性ポルフィリン症治療の現状と治療薬供給の緊急性について

はじめに

先天性ポルフィリン症は「病気の主座がポルフィリン代謝の異常にある一群の疾患」と定義され、病因はポルフィリン代謝に関する遺伝子の異常とすでにわかっているが、他の先天性代謝異常症と同じく稀少疾患であり治療法はいまだに確立されていない。先天性ポルフィリン症はその特異的な症状（神経障害、精神障害、消化器障害、内分泌障害、皮膚障害、造血障害などの多彩な症状）と発症年齢が様々であることから、多くの先天性代謝異常症の中でも代表的な疾患として古くから位置づけられ、日本を除いた先進諸国においては対症療法としてヘマチン等のヘミン関連医薬品が治療薬として公的に認可され、病気の治療や予防に利用されているが、日本ではいまだに公的に認可されておらず、患者の負担は大きい。本症は、主な臨床症状および酵素障害（遺伝子異常）によって8病型に分類され、世界中に分布している。

8病型のポルフィリン症の内、急性間欠性ポルフィリン症（Acute intermittent porphyria, AIP）、多様性ポルフィリン症（variegate porphyria, VP）、遺伝性コプロポルフィリン症（hereditary coproporphria, HCP）、ALAD欠損性ポルフィリン症（ δ -aminolevulinatase dehydratase porphyria, ADP）および肝骨髄性ポルフィリン症（hepatoerythropoietic porphyria, HEP）は急性ポルフィリン症に分類され、突然に急性症状を起こし、適切な治療なしでは死の転帰を見ることがある重大な疾患である。わが国では有史以来325例の報告が成されている、本症の殆どが常染色体優性遺伝であり、生体内外の環境の変化が誘発因子となって思春期から更年期の間に、特に女性の妊娠可能な期間に発症する（遺伝子—環境因子相互干渉）。

表 初期診断(急性ポルフィリン症)と発現頻度(%)

したがって、生涯発症しない不顕性遺伝子保有者（キャリア）も多く（推定約数万人）、逆に発症には誘発因子（月経、生理、妊娠などの内的因子；鎮痛薬、風邪薬など多くの薬物やアルコール、ストレスなどの外的因子）が必ず存在するため、キャリアーの早期発見は極めて重要である。発症した場合には早期に治療しないと呼吸筋麻痺等によって死亡する例もある。

	病型				計
	AIP	VP	HCP	AP	
急性腹症	48	53	48	63	51
イレウス	25	13	8	17	19
虫垂炎	15	0	4	10	10
ヒステリー、心因性反応	15	0	0	0	8
急性肺炎	9	8	4	3	7
妊娠悪阻	6	4	4	7	6
てんかん	2	0	24	7	6
急性胃炎、胃・十二指腸潰瘍	4	0	4	7	4
肝障害	4	4	4	0	3
末梢神経炎	3	4	0	0	2
Guillain-Barre症候群	2	8	0	0	2
軸捻転(卵巣)	2	0	0	3	2
胆石	1	4	0	0	1
スモン	2	0	0	0	1
腎・尿路結石	1	0	0	0	1
子宮外妊娠	2	0	0	0	1
ミエロパチー	1	0	0	0	1
日光皮膚炎	0	4	4	0	1
その他	1	0	4	0	1

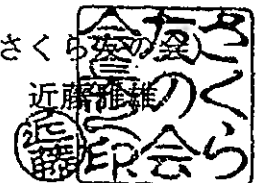
治療の緊急性

本疾患は患者数（年間数十例が新患として報告）が稀少なため、その特異的な臨床症状を見逃し、また、検査体制が不備なことから診断が遅れたり、あるいは表に示したように誤診率（約75%）が極めて高く、誤って無駄な治療や開腹手術をすることも多い。さらに、他の診断名（特に精神・神経性疾患）でホローされていることも多い。これらの理由として、本疾患に対する医師への啓蒙、広報が不十分なこと、また、ポルフィリン測定的一般検診が行なわれていないこと、診断基準がはっきりしないことなどが挙げられるが、一方で、せっかく優秀な医師によって発見されても治療および患者のケア法が確立されておらず、対症療法しかないのが現状であり、また、患者によって治療の方法が異なるのが悩みの種となっている。

これまでは、対症療法としてブドウ糖の輸液が一般的であり、予後はあまりよくなかったが、諸外国では激しい腹痛、嘔吐、麻痺などの重篤な場合は既にヘミン関連医薬品、NORMOSANG（ヒトヘミン；ヘム-アルギニン酸）およびヘマチンの使用により症状が改善されたとする多くの論文があり、本医薬品の有効性および安全性が確認され、欧米ではすでにポルフィリン症治療薬として公的に認可されているが、日本ではいまだに保険適用されていない。そこで、ポルフィリン症の緊急発症患者への本医薬品の迅速供給が行われることができれば、稀少疾患であるポルフィリン症の患者様にとっては福音となる。また、このようなシステムがこれまでになかったのが、遺憾であり、早急に対応すべき重要問題である。

全国ポルフィリン症代謝異常症患者の会（さくら友の会）

代表 近藤雅雄



ポルフィリン症データベース

ポルフィリン症患者（さくら友の会、<http://www.sakuratomonokai.com/>「ポルフィリン」）と検索すると紹介される）が中心となって作成されたホームページにはポルフィリン症の説明や薬剤情報、患者の交流などが紹介されている。

文 献

- 1) 近藤雅雄、矢野雄三、白鷹増男、柘植光代、浦田郡平：ポルフィリン症、日本臨牀59巻増刊号8、印刷中、2001.
- 2) 近藤雅雄：日本における先天性ポルフィリン症の臨床検討、皮膚病診療25(3)：271-281, 2003.
- 3) 近藤雅雄：先天性ポルフィリン症の現状と課題、ポルフィリン 10(3,4)：83-85, 2001.

先天性ポルフィリン代謝異常症の現在・過去・未来

近藤雅雄 (東横学園女子短期大学保育学科教授)

はじめに

ポルフィリン症はヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝産物の過剰産生、組織内蓄積、排泄増加を起す一連の疾患であり、8病型が存在する(図1)。本症は他の先天代謝異常症と同様に極めてまれな疾患であるが、その特異的な症状のため、古くから注目され、1923年にAE.Garrodによってin born errors of metabolismとして提唱された代表的疾患の1つである。ポルフィリン症は皮膚症状、精神・神経症状、消化器症状、内分泌症状など多彩な症状を呈するが、症状発現には生体内外の環境因子が関与し(遺伝子-環境因子相互干渉)、生活習慣病と似ているが、誤診や診断が遅れると死に至る。あるいは予後を悪くする。

ポルフィリン代謝	代謝酵素(略語)	ポルフィリン症
グリシン+サクシニルCoA	ALA合成酵素 (ALAS)	
↓		
δ-ALA	ALA脱水酵素 (ALAD)	ADP
↓		
PBG	PBGD脱アミノ酵素 (PBGD)	AIP
↓		
HMB	UPgen III 合成酵素 (UROS)	GEP
↓		
UPgen III	UPgen脱炭酸酵素 (UROD)	PCT, HEP
↓		
CPgen III	CPgen酸化酵素 (CPO)	HCP
↓		
PPgen III	PPgen酸化酵素 (PPO)	VP
↓		
PP III	鉄導入酵素 (FeC)	EPP
↓ Fe ²⁺		
Heme		

図1 ポルフィリン・ヘム合成系とポルフィリン症
ALA: δ-アミノレブリン酸、PBG:ポルホピリノゲン、HMB:ハイドロキシルピラ
UP:ウロポルフィリン、CP:コプロポルフィリン、PP:プロトポルフィリン

本稿ではポルフィリン症の過去、現在、未来について概説する。

1. ポルフィリン症の分類

ヘム合成には8個の酵素が関与するが、1つでも酵素が欠損するとヘムの生産が停止するため生存できなくなる。したがって、ポルフィリン症は酵素遺伝子の異常によって起こる酵素活性の低下、それに引き続き起こるポルフィリン代謝産物の過剰産生によって活性酸素などが過剰産生し、様々な臨床症状を誘発する。したがって、ポルフィリン症の分類として、臨床症状による分類(皮膚型と急性型あるいは皮膚型、神経型、皮膚神経型)、臓器別分類(骨髄型、肝臓型、骨髄肝臓型)、さらに障害酵素別分類がありいまだに統一されていない。ポルフィリン症の発症機序からすると酵素別分類の方が一般的に思われる。

表1 ポルフィリン症の分類と特徴

ポルフィリン症		酵素	遺伝	主要症状		生化学的所見		
分類	病型*			略称	異常形式		皮膚症状	神経症状
赤芽球性	皮膚	先天性赤芽球性ポルフィリン症	GEP	UROS	劣性	+++	-	尿、血液中UP I
		赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	FECH	優性	+~++	-	血液中FP
肝	皮膚	肝赤芽球性ポルフィリン症	HEP	UROD	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	UROD	優性	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
急性	肝	晩発性皮膚ポルフィリン症(散発性)	sPCT	UROD	不明	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
		多様性ポルフィリン症	VP	PROX	優性	+~++	++	尿中ALA, PBG, UP III、糞中PP, XP
慢性	肝	遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	GPO	優性	-~++	++	尿中ALA, PBG, CP III、糞中CP
		急性間歇性ポルフィリン症	AIP	PBGD	優性	-	++	尿中ALA, PBG
		ALAD欠損性ポルフィリン症	ADP	ALAD	劣性	-	++	尿中ALA

*分類名称はわが国のポルフィリン研究会(事務局:著者)にて統一した名称を用いた。

FP: 赤血球遊離プロトポルフィリン、ZP: 亜鉛結合型プロトポルフィリン

2. ポルフィリン症の診断基準

ポルフィリン症の多彩な症状から誤診率も高い(表3)。診断には臨床症状、血液検査、肝機能検査、遺伝子診断、酵素診断、生化学診断、光化学的検査、病理学的検査など多項目の検査があるが、この中で最も鑑別・確定診断として有効なのが血液、尿尿中のポルフィリンおよびその前駆体(ALA, PBG)の検査である(表1)。しかし、過去から現在、いまだに一般検査として行われていないことから、ポルフィリン症診断の遅滞が患者のQOLを著しく侵害している。また、検査機関が少なく、研究室によって診断基準が異なっていることも混乱を招いている。国際的な診断基準のないのが現状である。

3. ポルフィリン症の年代別頻度

1920年の佐藤らによるCEPの症例報告以来、医学中央雑誌に記載されたポルフィリン症の全報告例および自験例につき詳細に検討した結果、2002年12月までに827例の報告が見られた。また、最近では先駆的な研究が先行し、ポルフィリン症患者の症例報告の場が少なくなっている。

実際はこの数倍に相当するものと思われる。また、遺伝的キャリアはこの数十倍存在すると推測される。

報告数を欧米と比較すると最も皮膚症状の激しいCEPが世界中で数百例に対してその1割以上に当たる34例の患者が報告されている。また、これまでにアジア地域での報告の殆どは日本のみであるが、他国に患者が存在しないことはありえず、途上国における確定診断の向上を待つしかない。

4. ポルフィリン症の誘因、誤診、予後

EPPでは強い紫外線が、PCTでは長期間のアルコール摂取が、急性ポルフィリン症ではフェノバルビタールやその他の薬剤、妊娠・月経・分娩および各種ストレスが、各々症状を誘発することが多く、日常生活習慣が重要である。また、CEPにおいても遅発例が知られている。希少疾患であるポルフィリン症全病型について、特に急性ポルフィリン症は表3に示したように誤診率が多く、その結果、

表2 ポルフィリン症患者報告年代・病型別頻度 1920年1月～2002年12月

病型	1920 ～1955	1956 ～1965	1966 ～1975	1976 ～1985	1986 ～1995	1996 ～2002	計	本邦第1 例報告年
CEP	12	4	10	3	4	1	34	1920
HEP	0	0	1	3	0	1	5	1972
EPP	0	2	22	37	43	50	154	1964
ADP	0	0	0	0	0	1	1	1995
AIP	2	35	65	31	31	24	188	1932
VP	0	9	17	11	9	8	54	1962
HCP	0	0	21	1	4	11	37	1966
AP [†]	8	11	7	10	13	2	51	1936
PCT	0	3	42	147	73	38	303	1957
計	22	64	185	243	177	138	827	

[†]分類不明の急性ポルフィリン症

表3 初期診断(急性ポルフィリン症)と発現頻度(%)

	病型				計
	AIP	VP	HCP	AP	
急性腹症	48	53	48	63	51
イレウス	25	13	8	17	19
虫垂炎	15	0	4	10	10
ヒステリー、心因性反応	15	0	0	0	8
急性肺炎	9	8	4	3	7
妊娠悪阻	6	4	4	7	6
てんかん	2	0	24	7	6
急性胃炎、胃・十二指腸潰瘍	4	0	4	7	4
肝障害	4	4	4	0	3
末梢神経炎	3	4	0	0	2
Guillain-Barre症候群	2	8	0	0	2
軸捻転(卵巣)	2	0	0	3	2
胆石	1	4	0	0	1
スモン	2	0	0	0	1
腎・尿路結石	1	0	0	0	1
子宮外妊娠	2	0	0	0	1
ミエロパチー	1	0	0	0	1
日光皮膚炎	0	4	4	0	1
その他	1	0	4	0	1

死の転帰をとることが昔は多かったが、今でも同様の事故が起きている。また、誤診としては急性腹症やイレウスなどが多く、症例の約 1/4 に誤診による開腹手術が行われている。

5. ポルフィリン症の過去・現在・未来

世界で初めてポルフィリン症が報告されたのは 1987 年 Shulz によるものとされているが、図 2 に示したようにポルフィリン症研究とその原因解明という生化学的研究が常に平行して行われてきたことによって、ポルフィリン症研究の著しい進展が伺われる。すなわち、ポルフィリンの生化学的研究は 1915 年の Fischer による各ポルフィリン体の化学構造の決定に始まり、1940 年代のヘム合成系の解明を経て、1963～1964 年に ALAS 活性が AIP 患者で異常に誘導されていることが証明されて以来、酵素学的研究の時代に入り、今日の遺伝子診断・治療の時代に至る。この酵素学的研究の幕開けの前後、すなわち、1960 年半ばに PCT, VP, HCP, EPP など各病型の本邦第 1 例が相次いで報告されている。また、それにしたがって症例報告も増加している(表 2)。

しかし、一連のポルフィリン症研究の歴史を通して、過去から今日に至るまで、患者を主役とした本格的な研究並びに行政の対応は殆ど行われておらず、その大半は研究者の興味からのものであることは否めない。すなわち、行政側からすると、希少疾患に対する研究費の投入および評価は低く、現実にこれまでに行政レベルでの本症に対する取り組みは皆無と言ってよい。ましてや、研究者は予算化されない研究並びにポルフィリン症患者の立場に立った研究は殆どこれまでに行っていないと言っても過言ではない。その結果、患者は現在においても高額な医療費を生涯負担しなければならない。また、いまだに難病指定されず、診断方法、治療方法もはっきりしていない現状に、自らの遺伝子を絶つべく結婚、出産を控える女性患者も多く、本来あってはならない自浄努力が過去から、そして未来へも患者側に引き継がれていこうとしている。

6. ポルフィリン症データベース

全国ポルフィリン症患者の会(愛称: さくら友の会)がボランティアによって結成され、ポルフィリン症のホームページ <http://www.sakuratomonokai.com/>、にてポルフィリン症患者の医療相談、薬剤情報、交流などが紹介されている。

参考文献

1. 近藤雅雄: 日本における先天性ポルフィリン症の臨床統計、皮膚病診療 25:271-281, 2002
2. ポルフィリン研究会編: ポルフィリン・ヘムの生命科学、現代化学(増刊 27)東京化学同人、1995.
3. 矢野雄三、近藤雅雄: ポルフィリン症、先天代謝異常症候群、別冊日本臨床 19:121-160 1998