

## わが国における新生児ヘモクロマトーシスの診断に関する 現状把握に関する研究

研究分担者 乾あやの 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 部長  
工藤豊一郎 水戸済生会病院 小児科 部長

### 研究要旨

新生児ヘモクロマトーシス(NH)は、新生児期に肝不全で発症し、早期に死亡する予後不良な疾患であるが、病因として母子間の同種免疫である gestational alloimmune disease (GALD)であるという説が最も有力である。この病態であれば、胎児治療として高用量免疫グロブリン療法が有効である。しかし、NHの確立された診断基準はなく、新生児期の肝不全を来す疾患は、多岐にわたる。本研究ではわが国でNHと診断の現状を把握することを目的として、一次アンケート調査でNHを診療した7施設8症例の二次アンケート調査を行った。NHが確定診断できた症例は2例(25%)であり、それ以外の症例は、出生後の凝固障害と肝障害で診断していた。また、全例で新生児期に鑑別すべき代謝性肝疾患や感染症の検索はなされておらず、わが国でのNHの診断は臨床医の臨床診断に依存していた。新生児期に肝不全をきたす疾患はいずれも稀少で、確定診断には保険診療内での検査では不可能である。NHの確定診断のためには、新生児期に肝不全をきたす疾患を鑑別できる検査体制を国内で横断的に構築する必要がある。

### A. 研究目的

新生児ヘモクロマトーシス(NH)は、新生児期に肝不全で発症し、早期に死亡する予後不良な疾患であるが、病因として母子間の同種免疫である gestational alloimmune disease (GALD)であるという説が最も有力である。この病態であれば、胎児治療として高用量免疫グロブリン療法が有効である。しかし、NHの確立された診断基準はなく、新生児期の肝不全を来す疾患は、多岐にわたる。そこで、本研究ではわが国でNHと診断の現状を把握する。

### B. 研究方法

一次アンケート調査でNHを経験したと回答した7施設8例の臨床的特徴について二次アンケート調査票を配布し、後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

アンケートは、連結不可能匿名化したデータを用いて解析した。

### C. 研究結果

1. 出生年は2009年から2014年で、男児4例、女児3例、記載なしが1例であった。
2. 診断時年齢は日齢2から10であった。
3. 7例(1例で記載なし)でPT INR値の上昇があり、2.29から24.3であった。
4. 肝への鉄沈着の診断
  - a) 腹部エコーは、6例(75%)で施行されていたが鉄沈着を示唆する肝エコー輝度の上昇の記載はなかった。

b) 腹部 CT は、4 例(50%)で施行され、そのうち 2 例で肝 CT 値が測定されていたが、1 例は鉄沈着を示唆する CT 値の上昇が認められたが、1 例はむしろ低下していた。

c) 腹部 MRI は、6 例(75%)で施行されており、鉄沈着を示唆する T2 強調画像での肝での信号低下は 3 例で認められた。

#### 5. 肝外への鉄沈着の診断

a) 口唇生検は 2 例施行され、いずれも鉄沈着は認められなかった。

b) 1 例で剖検にて肝、膵、甲状腺に鉄沈着を認めた。

5. 家族歴で同胞に NH の発症を認めたのは 1 家系であった。

#### 6. 新生児期に NH と鑑別すべき疾患の検索

a) チロジン血症 2 型を血漿アミノ酸分析から鑑別していたのは 2 例(25%)であった。

b) ニーマンピック病 C 型を骨髄検査や血中オキシステロール値から鑑別していた症例はなかった。

c) ミトコンドリア病を肝臓、繊維芽細胞、遺伝子検索を用いて鑑別していた症例はなかった。

d) シトリン欠損症をアミノ酸分析あるいは遺伝子診断で鑑別していたのは 1 例(12.5%)であった。

e) 胆汁酸代謝異常症を尿中胆汁酸分析から鑑別していたのは 2 例(25%)であった。

f) 先天性サイトメガロウイルス感染症は、7 例(87.5%)で血液の PCR あるいは IgM 抗体から鑑別しており、尿中 PCR を施行されている症例はなかった。

g) 先天性風疹症候群は、7 例(87.5%)で血清 IgM 抗体から鑑別していた。

h) 先天性梅毒は、3 例(37.5%)で血清 TPHA から鑑別していた。

i) 新生児血球貪食症候群は、骨髄検査での鑑別はされていなかった。

#### D. 考察

NH の診断の手がかりは表 1 に示した Whittington が提唱した基準が現時点では一般的である。この基準に該当した症例は 2 例(25%)であり、それ以外の症例は、出生後の凝固障害と肝障害で診断していた。また、全例で新生児期に鑑別すべき代謝性肝疾患や感染症の検索はなされておらず、わが国での NH の診断は臨床医の臨床診断に依存していた。

画像診断で肝の鉄沈着を診断したのは 4 例(50%)で、肝外臓器の鉄沈着は認めておらず、真の NH かどうかは不明であった。表 2 に示したように新生児期に肝不全をきたす疾患はいずれも稀少で確定診断には、保険診療内での検査では不可能である。

#### E. 結論

NH の確定診断のためには、新生児期に肝不全をきたす疾患を鑑別できる検査体制を国内で横断的に構築する必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 藤澤知雄、十河剛、梅津守一郎、乾あやの. 新生児胆汁うっ滞, 周産期医学 2016;46(1):67-70
- 2) 乾あやの. 胆道閉鎖症は本当に葛西手術が第一選択なのか? 肝移植ではだめなのか?, 肝胆膵 2016;72(3):501-504
- 3) 乾あやの、長坂博範. 尿素サイクル異常症, 肝胆膵 2016;72(4):671-676
- 4) 乾あやの. 特殊治療(ウイルソン病に伴う肝硬変), 肝胆膵 2016;73(6):1122-1125
- 5) Ayano inui, Takuji Hashimoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Takeyori Saheki, Tomoo Fujisawa. Chronic hepatitis without hepatic steatosis caused by citrin deficiency in a child, Hepatology Research 2016;46:357-362

- 6) Hisamitsu Hayashi, Sotaro Naoi, Yu Hirose, Yusuke Matsuzaka, Ken Tanikawa, Koji Igarashi, Hironori Nagasaka, Masayoshi Kage, Ayano Inui, Hiroyuki Kusahara. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption, *Hepatology Research* 2016;36:192-200
- 7) Kentaro Iwasawa, Wataru Suda, Tomoyuki Tsunoda, Manari Oikawa-Kawamoto, Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa, Hidetoshi Morita, Tsuyoshi Sogo, Masahira Hattori. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis, *Gut* Month 2016;0(0):OPEN ACCESS
- 8) Togawa T, Sugiura T, Kudo T, et al. .Molecular Genetic Dissection and Neonatal/Infantile Intrahepatic Cholestasis Using Targeted Next-Generation Sequencing. *J Pediatr.* 2016 Apr;171:171-7
2. 学会発表
- 1) Kentaro Iwasawa , Tsuyoshi Sogo , Toshifumi Yodoshi , Shuichiro Umetsu , Ayano Inui , Tomoo Fujisawa. Dysbiosis of the gut microbiota in primary sclerosing cholangitis (PSC) in children 25<sup>th</sup> Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016 in Tokyo ( 2016.2.20-24 Tokyo )
- 2) Shuichiro Umetsu , Ayano Inui , Kentaro Iwasawa ,Tomoyuki Tsunoda , Tsuyoshi Sogo , Haruki Komatsu , Tomoo Fujisawa. Clinical course and outcome of Primary Sclerosing Cholangitis /Autoimmune Hepatitis overlap Syndrome in Children:A single Center Retrospective Review, 25<sup>th</sup> Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016 in Tokyo ( 2016.2.20-24 Tokyo )
- 3) 十河剛、梅津守一郎、吉年俊文、岩澤堅太郎、乾あやの、藤澤知雄. 当科で実施した内視鏡的逆行性膵胆管造影 ( ERCP ) の検討, 第 33 回日本小児科学会神奈川県地方会 第 33 回神奈川小児科医会総会 ( 2016.3.12 横浜 )
- 4) 岩澤堅太郎、吉年俊文、梅津守一郎、藤巻孝一郎、内田孟、十河剛、福田晃也、笠原群生、乾あやの、藤澤知雄. 脳死肝移植により救命した Idiopathic copper toxicosis の男児例, 第 20 回ウイルソン病研究会学術集会 ( 2016.5.7 東京 )
- 5) 乾あやの. 肝臓における銅蓄積症, 第 20 回ウイルソン病研究会学術集会( 2016.5.7 東京 )
- 6) 岩澤堅太郎、吉年俊文、梅津守一郎、内田孟、藤巻孝一郎、十河剛、福田晃也、笠原群生、乾あやの、藤澤知雄. 脳死肝移植で救命した Idiopathic copper toxicosis ( ICT ) の 1 例, 第 119 回日本小児科学会学術集会 ( 2016.5.13-15 札幌 )
- 7) 梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 小児期発症自己免疫性肝炎と原発性硬化性胆管炎合併例の臨床的検討, 第 52 回日本肝臓学会総会 ( 2016.5.19-20 千葉 )
- 8) 近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの. フェニル酪酸ナトリウムの進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する医師主導型治験について( 進捗状況報告 ), 第 33 回日本小児肝臓研究会 ( 2016.7.2-3 岐阜 )
- 9) 梅津守一郎、角田知之、藤田真弥、熊谷淳之、笠原群生、衛藤義勝、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 黄疸で発症したニーマン・ピック病 C 型 ( NPC ) の 2 例, 第 33 回日本小児肝臓研究会 ( 2016.7.2-3 岐阜 )

- 10) 近藤宏樹、林久允、長谷川泰浩、別所一彦、鈴木光幸、乾あやの、虫明聡太郎. 創薬に向けて～進行性家族性肝内胆汁うっ滞症に対する新規治療薬の医師主導型治験～, 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2016.9.16-18 つくば)
- 11) 十河剛、梅津守一郎、乾あやの、藤澤知雄. 当科における内視鏡的逆行性膵管胆管造影施行例の解析から見た今後の展望, 第43回日本小児栄養消化器肝臓学会 (2016.9.16-18 つくば)
- 12) Ayano Inui, Shuichiro Umetsu, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Akinari Fukuda, Mureo Kasahara, Akihiro Matsuura, Tomoo Fujisawa. A JAPANESE CHILD WITH IDIOPATHIC COPPER TOXICOSIS, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 13) Shuichiro Umetsu, Ayano Inui, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. CLINICAL COURSE AND LONG-TERM OUTCOME OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDREN: A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE REVIEW IN JAPAN, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 14) Yasuhiro Hasegawa, Kazuhiko Bessho, Hiroki Kondou, Kiyotaka Kosugiyama, Yoko Miyoshi, Koichi Ito, Ayano Inui, Hironori Nagasaka. EFFECTS OF BEZAFIBRATE ON THE CHOLESTASIS, PRURITUS AND DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH ALAGILLE SYNDROME, World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2016.10.5-8 Montréal, Canada)
- 15) 乾あやの. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(LAL-D) - 小児内分泌学との接点, 第50回日本小児内分泌学会学術集会(JSPE) 第9回アジア太平洋内分泌学会(APPE) (2016.11.16 東京)
- 16) 乾あやの、梅津守一郎、笠原群生. 肝組織像で診断し、脳死肝移植で救命した Idiopathic copper toxicosis の1例, 第41回日本肝臓学会東部会 (2016.12.8-9 東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし