

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

新生児ヘモクロマトーシス

研究分担者 工藤 豊一郎（茨城県済生会 水戸済生会総合病院 小児科）
乾 あやの（済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科）
研究協力者 水田 耕一（自治医科大学 移植外科）

研究要旨：新生児ヘモクロマトーシスは、稀少だが重篤な疾患である。肝臓や脾臓などの鉄沈着を認めることからヘモクロマトーシスという疾患名がついているが、その本態は、新生児期に低血糖や著明な凝固障害などで発症する肝不全である。平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に於ける本邦の実態調査では 19 例の報告があったが、本邦の診断基準をすべて満たしている症例はわずか 2 例（11%）にとどまっていた。生存率は 74%（14/19）と予後は良好で、交換輸血などの内科的治療での生存率は 60%（6/10）、肝移植治療での生存率は 89%（8/9）であった。本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約 25 万出生中 1 人であり、近年では、年間 4～5 例発症している。新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善したが、現在の診断基準は、煩雑で感度も低いことが判明した。今後、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

A. 研究の目的

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患である「新生児ヘモクロマトーシス」に対し、重症度分類・診断基準の改訂、最新のエビデンスへ適合した診療ガイドラインへの改訂と治療方針改訂、移行期医療を見据えた包括的研究を実施することを目的としている。

平成 29 年度は、実態調査と診断基準の適合性の検討（工藤・研究協力者水田）診断基準改定案の作成（乾・水田）を行った。

B. 研究方法

平成 27 年から平成 28 年にかけて、成育医療研究センター周産期・母性診療センターにて実施さ

れた「新生児ヘモクロマトーシスに対する実態調査（成育医療研究センター倫理委員会受付番号 934）」の結果を共有する形での解析を行った。一次調査は、全国の総合周産期母子医療センター（産婦人科、新生児科）臓器移植センターに対して全数調査を行った。それにより、平成 22 年から平成 26 年の 5 年間に於ける該当症例数と、該当症例がある場合の二次調査への参加の可否につき回答を得た。回収率は 71.2%（275 施設中 196 施設）であった。一次調査で二次調査に参加可能と返信のあった施設を対象に、各症例の臨床情報を収集した。調査期間中に 19 例の本邦の新生児ヘモクロマトーシス症例の集積が可能であった。19 例については詳細な三次調査を行い、各症例の

臨床経過についてデータ収集を行った。三次調査の内容は、患児の基本情報(在胎週数、出生体重、性別)、母体既往歴・妊娠経過、現診断基準(日本小児栄養消化器肝臓学会)での該当項目、同胞の有無・同胞内発症の有無、新生児に対する生後の治療、肝移植の有無、現在の状態、検査データ、画像検査の結果などであった。

(倫理面への配慮)本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

1. 発症頻度

平成22年から平成26年の5年間に19例の報告であった。出生数からの計算では(19/518.9万)27.3万人に1人の頻度であった。

2. 現診断基準での該当項目

1)「出生直後からの全身状態不良(呼吸・循環不全など)胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める」に該当したのは12例(63%)であった。

2)「トランスフェリン飽和度が高値を示す」を認めたのは10例(53%)であった。

3)「他の原因による肝障害が否定される」を認めたのは12例(63%)であった。

4)「MRI T2強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める」に該当したのは3例(16%)だった。

5)「口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める」に該当した症例はいなかった(0%)。

6)「同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている」に該当したのは5例(26%)だった。

参考所見 a)「胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫のいずれ

かが認められる」に該当したのは5例(26%)だった。

参考所見 b)「敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群」9例(47%)だった。

参考所見 c)「フェリチン高値」を認めたのは16例(84%)だった。

参考所見 d)「フェトプロテイン高値(100,000 ng/mL以上)」を認めたのは4例(21%)だった。

3. 同胞内発症

19例中9例(47%)に同胞を認め、9例中5例(56%)に同胞発症を認めた。

4. 出生後治療

出生後の治療は16例(84%)に行われた。内訳は、輸血14例(74%)、交換輸血10例(53%)、免疫グロブリン大量療法9例(47%)、抗酸化キレート療法7例(37%)、血漿交換5例(26%)、血液透析4例(21%)であった。

5. 肝移植

肝移植は9例(47%)に実施された。移植時年齢は日齢9~2ヶ月で、生体ドナーが8例、脳死ドナーが1例であった。

6. 予後

19例中14例が生存し、生存率74%であった。治療別では、内科的治療(肝移植なし)が60%(6/10)に対し、肝移植治療は89%(8/9)と良好であったが有意差は認めなかった($p=0.153$)。

D. 考察

新生児ヘモクロマトーシスは、稀少だが重篤な疾患である。肝臓や脾臓などの鉄沈着を認めることからヘモクロマトーシスという疾患名がついているが、その本態は、新生児期に低血糖や著明な凝固障害などで発症する肝不全である。近年、母体と胎児間の免疫反応が新生児ヘモクロマト

ーシスの原因と考えられており (GALD: gestational alloimmune liver disease) 重症例では、出生まで至らず原因不明の子宮内胎児死亡となる。同胞発症率が90%以上と極めて高いのが特徴であり、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩した既往のある妊婦は、以後の生児獲得が極めて困難とされる。

本調査から平成22年から平成26年の5年間で新生児ヘモクロマトーシスの発症は19例であり、年次出生数からの計算では(19/518.9万) 27.3万人に1人の頻度であった。文献調査として、過去20年 (平成10年から平成29年) における国内の新生児ヘモクロマトーシスに対する論文・症例報告を収集し、86報告を確認した。出生数から算出すると (86/2165.5万) 25.2万人に1人の頻度であり、以上のことから、新生児ヘモクロマトーシスは本邦において年間100万出生中、4~5例発症していることが推測された。

本疾患に対する2008年までの本邦の内科的救命率は5%と極めて予後不良であったが (日本周産期・新生児医学会雑誌2008; 44: 139) 新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善した。本調査でも、19例中14例が生存し (生存率74%) 交換輸血などの内科的治療で60% (6/10) 肝移植治療では89% (8/9) と良好であった。日本肝移植研究会における症例登録においても、10年生存率80% (8/10) と報告されており、「早期診断による内科的治療の導入、効果不良例に対する速やかな生体肝移植の実施」が、今後、本疾患における診療ガイドラインとなる可能性がある。

今回、実態調査を行った19例は、臨床経過、フェリチン値、家族歴、MRI所見、肝生検や肝移植時の摘出肝病理所見などより、新生児ヘモクロマトーシスと診断された。現在本邦で用いられている新生児ヘモクロマトーシスの診断基準は、平成

26年10月に日本小児栄養消化器肝臓学会が策定したものである。その診断基準では、1) 出生直後からの全身状態不良、胎児発育遅滞、胎児水腫、肝不全徴候などを認める。2) トランスフェリン飽和度が高値を示す。3) ほかの原因による肝障害が否定される。をすべて満たし、4) MRI T2強調画像で肝臓以外の臓器に鉄沈着を示唆する低信号を認める。5) 口唇小唾液生検により唾液腺組織に鉄沈着を認める。6) 同一の母から出生した同胞が新生児ヘモクロマトーシスと診断されている。のいずれかを満たす、というものである。本調査の19例を診断基準にあてはめてみると、該当するのはわずか2例 (11%) に過ぎなかった。この原因は、必須項目となっているトランスフェリンの検査率の低さ (53%) や、口唇小唾液生検による鉄沈着の証明率の低さ (0%) が挙げられる。また、現在の診断基準では、新生児ヘモクロマトーシスによる胎児死亡例や早期新生児死亡例の診断が困難であることや、「子宮内発育不全」や「胎動不全」など、診断基準の医学用語としては、適切でないものが含まれているなどの指摘もあり、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

海外で用いられている新生児ヘモクロマトーシスの診断基準では、1) 家族歴 and/or 出生前診断で羊水過少、胎動不全、胎盤浮腫、子宮内発育不全のいずれかを認める、2) フェリチン高値、3) 肝臓および網内系臓器以外の臓器での鉄沈着の組織学的証明、4) MRIで肝外の鉄沈着の証明、のうち二つを満たす (Liver Transplant 2005; 11: 1417)。または、新生児期の肝不全、凝固異常を認め、1) MRIで肝以外の鉄沈着の証明、2) 口唇の粘膜生検による鉄沈着の証明、c) 同胞の新生児ヘモクロマトーシスの診断、のうち一つを満たす (J Pediatr 2009; 155: 566) が報告されている。いずれも、新生児ヘモクロマトーシスの特徴である同

胞発症(家族歴)と臓器の鉄沈着を重視している。

これらの解析結果と海外の診断基準を参考に、平成30年度には、新生児ヘモクロマトーシスの診断基準の具体的な改定案をいくつか作成し、関連学会の評議委員会や学術委員会での承認や学会ホームページへの公開、パブリックコメントの公募などへ進める予定である。

E. 結論

本邦における新生児ヘモクロマトーシスの発症頻度は約25万出生中1人であり、近年では、年間4~5例発症している。新生児に対する血液浄化療法の進歩や、新生児への生体肝移植技術の確立などより、その予後は大きく改善したが、現在の診断基準は、煩雑で感度も低いことが判明した。今後、臨床現場に即した、明確で適切な診断基準の策定が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

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