

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患の移行期を包含し
診療の質の向上に関する研究

分担研究報告書

新生児ヘモクロマトーシス

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）

水田 耕一（自治医科大学 外科学講座 移植外科学部門）

研究要旨：新生児ヘモクロマトーシス（Neonatal hemochromatosis：NH）は、胎児期・新生児期に組織障害を来し肝障害・肝不全を発症する予後不良な疾患で、肝臓や膵臓など多臓器への鉄沈着が特徴である。平成 22 年から平成 26 年の 5 年間にお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 27 万出生中 1 人であり、近年では、年間 4～5 例発症していた。しかし現在のわが国の診断基準は、煩雑で感度も低く、平成 30 年度に改定案を作成した。今後、改定された診断基準を産科、新生児科、小児科の臨床現場に広く啓蒙し診断率を上げるとともに、今後は、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成が望まれる。

A．研究の目的

新生児ヘモクロマトーシス（Neonatal hemochromatosis：NH）は、胎児期・新生児期に肝障害・肝不全を発症する予後不良な疾患で、肝臓や膵臓など多臓器への鉄沈着が特徴である。同胞発症が 80%以上と極めて高く、病因は、母子間の同種免疫である同種免疫性胎児肝障害（Gestational alloimmune liver disease：GALD）と推測されている。

本研究では、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 30 年度は、実態調査の結果と現在の診断基準の適合性を検討し、診断基準改定案の作成を行った。

B．研究方法

2015 年から 2016 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）」の結果を解析した。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）と臓器移植センター、計 275 施設に郵送にてアンケート調査を行った。一次調査では、臨床所見、画像検査、病理検査などから、NH の該当症例数

を調査し、二次調査、三次調査では、該当症例を有する施設を対象に、各症例についての基本情報（在胎週数・出生体重・性別など）母体既往歴や妊娠経過、NHの診断方法、日本小児栄養消化器肝臓病学会によるNH診断基準との対比、鑑別診断のための検査内容、同胞内発症の有無、胎内治療の有無、生後の治療方法、肝移植の有無、血液検査値や画像検査、治療経過や転帰などの詳細な情報を収集した。

（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。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

一次調査における回答は197施設（回答率72%）から得られた。そのうち2010年から2014年の5年間でNHと臨床診断された症例は19例（男児11、女児7、不明1）であった。同期間（5年間）の出生数からの計算では、27.3万人に1人の発生頻度であった（19人/519万人）。出生在胎週数は27週6日～41週4日（中央値38週4日）、出生体重は482g～3401g（中央値2548g）であった。前児が存在したのは10例（53%）で、5例がNHと考えられていた（同胞発症率50%）。妊娠経過中に異常を認めた例は8例（42%）で、その内、胎児発育不全が8例（42%）、羊水過少が5例（26%）であった。

日本小児栄養消化器肝臓病学会で作成されたNH診断基準（2014年）は、全身状態不良、胎児発育遅延、胎児水腫、肝不全徴候、トランスフェリン飽和度高値、他原因による肝障害否定、のすべて

を満たし、MRIで肝臓以外の臓器に鉄沈着、唾液腺組織に鉄沈着、同胞がNH、のいずれかを認めるものをNHと診断するとしているが、それを完全に満たした例は2例（10%）であった。項目別に見ると、該当数が最も多かった項目はとで各12例（63%）であり、次に多かったのはで10例（53%）であった。は3例（16%）に認め、を認めた症例はなく、は5例（26%）に認めた。また参考所見として、a) 胎児期に流産や早産、子宮内発育不全、羊水過少、胎動減少、胎盤浮腫のいずれかを認める、b) 敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群、c) フェリチン高値、d) フェトプロテイン高値（100,000ng/mL以上）の4項目が挙げられており、そのすべてを満たす症例は認めず、3項目を満たした症例が4例（21%）であった。該当数が最も多かったのはc) で16例（84%）であり、次に多かったのはb) で9例（47%）であった。

NHとの鑑別を要する高チロシン血症、ミトコンドリア病、ニーマンピック病C型を除外する検査を行っていたのは4例（21%）であった。鑑別診断ではいずれの疾患も否定的であったが、鑑別診断未実施例において、後に病状や諸検査から、ニーマンピック病C型と診断された例を2例認めた。

治療は、新生児期に内科的治療が19例中17例（89%）に行われ、内訳は、輸血が14例（74%）、交換輸血が10例（53%）、グロブリン静注療法（Intravenous immunoglobulin : IVIG）が9例（47%）、鉄キレート・抗酸化療法が7例（37%）、血漿交換が5例（26%）、血液濾過透析が4例（21%）であった。新生児期に内科的治療が行われなかつ

た2例は、いずれも胎内 IVIG 療法が行われており、生後は治療を必要としていなかった。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。

NHの予後は、生存が14例(74%)で、死亡が5例(26%)であった。1日以内に死亡したのが2例(11%)、3か月以内に死亡したのが3例(16%)、そのうち肝移植後に死亡したのが1例であった。

D. 考察

本調査において、臨床的 NH と診断されていた19症例のうち、現行の日本小児栄養消化器肝臓病学会の診断基準(2014年)の診断基準を完全に満たす症例は2例(11%)と非常に少なく、本診断基準が現状に即していない可能性が示唆された。また、NH症例に対して、各施設で行っている診断のための検査や治療の選択に大きなばらつきを認めた。

海外でのNH診断基準は、King's collegeの診断基準(2005年)では、1)家族歴または出生前診断で羊水過少、胎動減少、胎盤浮腫、胎児発育不全のいずれかを認める、2)フェリチン高値、3)肝および肝外臓器で組織学的に鉄沈着あり、4)MRIで肝外に鉄沈着あり、から少なくとも二つを認めること、となっている。また、Rand(2009年)らは、1)ビタミンKに反応しない肝原性の凝固異常、2)敗血症に起因しない播種性血管内凝固症候群、3)PT 20秒もしくはINR 2のすべてを認め、a)MRIで肝以外の鉄沈着の証明、b)口唇の粘膜生検による鉄沈着の証明、c)同胞がNHの診断、のうちいずれか一

つを認めること、としている。これらと日本の診断基準を比較すると、項目は類似しているものが多いが、日本の診断基準ではすべてを満たすことを条件としている主要な ~ の3項目は海外の診断基準には含まれていない。日本の診断基準は再検討する必要があると考えられ、本研究班において、平成30年度に、NHの診断基準の改定案を作成した。

まず、A.主症状の項目では、これまで、出生直後(新生児期)に限定して記載していたが、重症NHでの子宮内胎児死亡例を考慮して、1.原因不明の子宮内胎児死亡、2.新生児期の全身状態不良、あるいは多臓器障害、3.新生児期の原因不明の肝不全、あるいは肝硬変、4.新生児期の敗血症に起因しない播種性血管内凝固障害、の4項目を列記し、A.の症状の少なくとも一つを満たすものとした。

次に、B.血液・画像・病理所見、家族歴として、1.フェリチン高値、2.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、3.口唇小唾液腺生検や剖検により肝臓以外の臓器(唾液腺、甲状腺、膵臓、心臓)への鉄沈着が組織的に証明される、4.同一の母から出生した同胞がNHと診断されている、の4項目を挙げ、B.の項目の少なくとも二つを満たすものとした。これは、海外の診断基準と同様、病因論や病態から、NHの同胞発症、肝外臓器の鉄沈着の証明をより重視し、また、鉄代謝障害の検査として簡便・迅速なフェリチン高値を加えて、診断率を高めることを期待した。

更に、ニーマンピック病C型など、新生児期の病態がNHと類似し、治療法が異なるため鑑別診断が必要な代表的な疾患を、疾患特異的な検査とともに、C.鑑別診断として挙げ、除外診断を促すようにした。

本改定案は、日本小児栄養消化器肝臓学会で承認され、2019年2月より、小児慢性特定疾病情報センターの新生児ヘモクロマトーシスの診断の手引きとして運用が始まっている。

上記の診断基準の改定案を、調査結果の19例にあてはめると、7例(37%)がNHの診断となった。感度は、10%から37%に上昇したが、まだ、不十分な理由としては、MRIや口唇小唾液生検の実施率の少なさが大きく影響している。今後は、改定された診断基準の啓蒙活動と、感度・特異度の検証、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成に着手する予定である。

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27万出生中1人であり、近年では、年間4～5例発症していた。しかし現在のわが国の診断基準は、煩雑で感度も低く、平成30年度に改定案を作成した。今後、改定された診断基準を産科、新生児科、小児科の臨床現場に広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた治療ガイドラインの作成が必要である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 水田耕一，他：新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン大量療法(会議録)．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌2018年，32巻，155頁．

2. 岡田憲樹，他：新生児ヘモクロマトーシス同胞発症予防に対する母体高用量 グロブリン療法を施行した2例(会議録)．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2018年，32巻，63頁．
3. 長澤純子，他：国内における新生児ヘモクロマトーシス症例の実態調査(会議録)．日本周産期・新生児医学会雑誌 2018年，54巻，644頁．

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