

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

総合研究報告書

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 部長
水田 耕一 自治医科大学 外科学講座 移植外科学部門 教授
研究協力者 工藤 豊一郎 茨城県済生会 水戸済生会総合病院 小児科 部長
梅津 守一郎 済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 医長

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。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た。平成 28 年度～平成 29 年度は、アンケートによる実態調査と結果の解析を行った。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。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ため、平成 30 年度に診断基準の改定案を作成した。今後は、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γグロブリン静注療法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。

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 28 年度～平成 29 年度は、アンケートによる実態調査と結果の解析を行った。平成 30 年度は、それらの結果を元に、MH の新たな診断基準案の作

成を行った。

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「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）」が実施された。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。そのうち平成22年から平成26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～3,401g（中央値2,548g）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（平成26年）は、①全身状態不良、胎児遅延不全、胎児水腫、肝不全徴候、②トランスフェリン飽和度高値、③他原因による肝障害否定、のすべてを満たし、④MRIで肝臓以外の臓器に鉄沈着、⑤唾液腺組織に鉄沈着、⑥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。項目別にみると、該当数が最も多かった項目は①と③で各12例（63%）であり、次に多かったのは②で10例（53%）であった。④は3例（16%）に認め、⑤を認めた症例はなく、⑥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) α 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。

図1: 新生児ヘモクロマトーシス(NH)診断基準(旧)

(日本小児栄養消化器肝臓病学会;平成26年10月)

- 1)出生直後からの全身状態不良(呼吸・循環不全など)、胎児発育遅延、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)他の原因による肝障害が否定される
- 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

(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、胎動減少、胎盤浮腫のいずれかが認められる
- b)敗血症(起因しだい)播種性血管内凝固症候群
- c)フェリチン高値
- d)αフェトプロテイン高値(100,000 ng/mL以上)

1)~3)を満たし、4)~6)のいずれかを認める

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%)、γグロブリン静注療法が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った2例は、いずれも母体への胎内γグロブリン静注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、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(NH)とは、出生後早期から肝機能異常を呈し、組織学的に肝臓および、脾臓や心臓などの網内系以外の諸臓器に鉄沈着を認める稀な疾患である。子宮内発育不全を認

める症例が多いことや、出生時に既に肝硬変に至っている症例がいることから、本疾患は遺伝疾患ではなく母子同種免疫学的機序により胎児期から肝障害をきたすと推測されている。NHの治療は交換輸血と生後γグロブリン静注療法を組み合わせた治療の有効性が報告されており(J Pediatr 2009; 155: 566)、それ以外にも、鉄キレート療法や抗酸化療法、血漿交換などがある。それでも効果が得られない場合には肝移植の適応となる。近年、このNHの機序を抑制する目的で、母体へγグロブリンを大量に静注する胎内γグロブリン静注療法が考案された。これによりNHの発症予防、症状軽減が可能となり(Lancet 2004; 364: 1690)、本邦でもその効果が報告されている(Pediatr Int. 2016; 58:1059)。

実態調査から、平成22年から平成26年の5年間でNHの発症は19例であり、年次出生数からの計算では(19人/519万)、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例を確認した。出生数から算出すると(86人/2166万)、25.2万人に1人の頻度であり、以上のことから、わが国におけるNHの発症頻度は、約25万出生に1人であり、年間3~4例発症していることが推測された。

NH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と、内科的治療不応例に対する速やかな肝移植の実施」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が、本調査の 19 例をこの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。これは、必須項目となっているトランスフェリン飽和度の検出率（53%）、MRI 実施率（16%）、口唇小唾液生検の実施率（0%）の低さも大きく関係していた。

海外での NH 診断基準は、King's college の診断基準では、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、のうち少なくとも二つを認めること、となっている（Liver Transplant 2005; 11: 1417）。また、Rand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 \geq 20 秒もしくは INR \geq 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（J Pediatr 2009; 155: 566）。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①胎児発育遅延、②トランスフェリン飽和度高値、③他原因による肝障害否定は、海外の診断基準には含まれていない。そこで、本研究班では、海外の診断基準を参考に、わが国の臨床現場に即した、明確で適切な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）に限定して記述していたが、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、平成31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。

図2: 新生児ヘモクロマトーシス(NH)診断基準(新)
(仁尾班、日本小児栄養消化器肝臓病学会:平成31年2月)

A. 主症状
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)新生児期の鉄血症に起因しない播種性血管内凝固障害

B. 血液・画像・病理所見、家経歴
1)フェリチン高値
2) MRIで造影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胃鏡により肝臓以外の臓器(唾液腺、甲状腺、脾臓、心臓)への鉄沈着が組織学的に証明される
4) 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

C. 鑑別診断
1) ニーマンピック病C型(血清オキサシテロール、tripin染色、遺伝子診断)
2) 高チロシン血症(タンデムマス検査、血中・尿中アミノ酸分析)
3) 先天性胆汁酸異常症(血中・尿中胆汁酸分析、遺伝子診断)
4) ミコトリア菌(臓器)や皮膚線維芽細胞を用いた組織中呼吸鎖酵素活性測定、遺伝子診断)
5) 血球貪食症候群(血球貪食像、NK細胞活性、遺伝子診断)

<診断のカテゴリー> Cの鑑別疾患を除外し、項目Aの症状の少なくとも一つを満たし、かつ、項目Bの少なくとも二つを満たすものを確定診断とする。

上記の診断基準の改定案を、調査結果の19例にあてはめてみると、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や口唇小唾液腺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γグロブリン静注療法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25万出生中1人であり、年間3~4例の発症が予想される。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γグロブリン静注療法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. 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 2016年, 46巻:67-70頁.
- 2) 尾沼恵梨香, 水田耕一, 他: 新生児期に肝移植が必要になる家族への精神的・社会的サポートの重要性. 移植 2016年, 51巻: 405-410頁.
- 3) Okada N, Mizuta K et al: Antenatal immunoglobulin for prevention of neonatal hemochromatosis. Pediatr Int. 2016 Oct;58(10):1059-1061.
- 4) Inui A, et al: Chronic hepatitis without hepatic steatosis caused by citrin deficiency in a child. Hepatology Research 2016;46:357-362.

2. 学会発表

- 1) 岡田憲樹, 水田耕一, 他: 新生児劇症肝不全を発症した低出生体重児に対して生体肝移植を施行した2例. 第33回小児肝臓研究会, 岐阜, 2016年7月2~3日
- 2) 梅津守一郎, 乾あやの, 他: 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, 岐阜, 2016年7月2~3日
- 3) 水田耕一, 井原欣幸, 山田直也, 岡田憲樹: 新生児期発症の先天性代謝異常症に対する肝移

植のタイミング. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会, 富山, 2016年7月16日～18日

- 4) 山田直也, 岡田憲樹, 井原欣幸, 水田耕一 : 新生児劇症肝不全で発症し生体肝移植を施行したNiemann-Pick病C型症例 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会, 富山, 2016年7月16日～18日
- 5) 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. 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会, 東京, 2018年7月8日～10日.
- 6) 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～国内既実施8例のまとめと臨床治験. 第35回日本小児肝臓研究会学術集会, 仙台, 2018年7月15日.
- 7) 岡田憲樹, 水田耕一, 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 γ グロブリン療法を施行した2例. 第45回日本小児栄養消化器肝臓学会, さいたま, 2018年10月7日.

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