

小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究

新生児ヘモクロマトーシスに関する研究

研究分担者 水田 耕一 埼玉県立小児医療センター 移植センター センター長

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

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 年からの 5 年間におけるわが国の疫学研究では NH19 例の報告があったが、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。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、令和元年度に学会承認を受けた。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。

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 NH に対し疫学的研究を行い、実態と最新のエビデンスに適合した診断基準の改訂と診療ガイドラインを作成することを目的としている。令和元年度は診療基準の改訂に着手した。

B. 研究方法

疫学研究は、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）」を元に行った。実態調査は一次～三次調査で構成されており、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。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、該当症例を有する施設を対象に二次調査、三次調査を行い、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。アンケート調査は、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

資料1

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 年間で新生児ヘモクロマトーシス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。

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、19 例のうち、それらを完全に満たした例は 2 例（11%）に過ぎなかった。この結果から、わが国の現在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、NH の診断基準の改定案を作成した。

改定案 1 は、新生児期の原因不明の肝不全・DIC などの臨床症状に加え、①フェリチン高値、②MRI での肝外臓器の鉄沈着の証明、③病理での肝外臓器の鉄沈着の証明、④同胞発症、の 4 項目のうち 2 項目を満たす。改定案 2 は、臨床症状に加え、①～④の 4 項目のうち 1 項目を満たす。改定案 3 は、フェリチンを除く②～④の 3 項目中 1 項目を満たすとし、日本小児栄養消化器肝臓病学会へ提出した。ガイドライン委員会で審議後、代議員の投票で最多であった改定案 1 が最終案となった。本案は、平成 31 年 4 月の同学会社員総会で承認され、令和元年 7 月に学会ホームページ上に掲載された（資料 1）。

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) 新生児期の敗血症に起因しない、播種性血管内凝固障害
- B. 血液・画像・病理所見、家族歴
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) 口唇小動脈静脈生検や剖検より肝臓以外の臓器(唾腺、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(血清オキシステロール、filipin染色、遺伝子診断)
2) 高チロン血症(シテムマス検査、血中・尿中アミロシ分析)
3) 先天性胆管拡張症(血中・尿中胆红素分析、遺伝子診断)
4) ミトコンドリア病(臓器や皮膚線維芽細胞を用いた組織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。

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（平成 26 年）に該当するものは 2 例（11%）に過ぎず、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。

海外の診断基準では、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ている。日本の診断基準は、項目は類似しているが、海外の診断基準では含まれない胎児発育遅延やトランスフェリン飽和度が必須項目となっていることも診断率の低下を招いていた。

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。

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

疫学研究から、現在のわが国の診断基準は、煩雑で診断率が低いことが判明した。それを踏まえて、改定案を作成し、令和元年度に学会承認を受けた。今後、改定された診断基準を産

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

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. 研究発表

1. Kumagai T, Terashima H, Uchida H,
Fukuda A, Kasahara M, Kosuga M,
Okuyama T, Tsunoda T, Inui A,
Fujisawa T, Narita A, Eto Y, Kubota
M. A case of Niemann-Pick disease
type C with neonatal liver failure
initially diagnosed as neonatal
hemochromatosis. Brain Dev. 2019
May;41(5):460-464.
2. Yamada N, Inui A, Sanada Y, Ihara Y,
Urahashi T, Fukuda A, Sakamoto S,

Kasahara M, Yoshizawa A, Okamoto S,
Okajima H, Fujisawa T, Mizuta K.
Pediatric liver transplantation for
neonatal-onset Niemann-Pick disease
type C: Japanese multicenter
experience. Pediatr Transplant. 2019
Aug;23(5):e13462.

G. 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