

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  
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。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。本研究班では2019年度に、海外の診断基準を参考にして、これまでの診断基準から本邦の臨床現場に即した明確で簡便な診断基準に改定した。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、診断率向上の検証が必要である。2020年度は、「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静注療法の医師主導治験（佐々木班：2018～2021年）」（以下、本治験）との共同研究として情報共有を行った。今後は、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた診療ガイドラインの作成を目的としている。

### A. 研究目的

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（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。

### B. 研究方法

本年度は、「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静注療法の医師主導治験（AMED 佐々木班：2018～2021年）」（以下、本治験）との共同研究として情報共有を行った。

対象は、新生児ヘモクロマトーシスと診断された児を分娩したことのあり 16歳以上 45歳未満の妊婦で、文書での同意を得て実施した。治験プロトコールは、妊娠初期のスクリーニング検査にて治験除外項目がないことを確認後、妊娠中期から1g/kg/回（最大60g/回）の免疫グロブリン製剤を14週、16週、18週、以降、分娩まで毎週投与を行った。免疫グロブリンの投与量は、前回投与前に測定した血清IgG値を参考に、IgGトラフ値が2,000～3,000

mg/dLになるように5g単位で調整した。

### C. 研究結果

本治験は、免疫グロブリン大量静注療法の経験のある3施設（国立成育医療研究センター、自治医科大学、金沢大学）で実施した。免疫グロブリンの投与量の調整方法は、これまでの国内の胎内ガンマグロブリン大量静注療法8例の薬物動態の解析から算出した（文献1）。現在、3例が治験終了し、2例が治験待機中である。出生した3例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

### D. 考察

本研究班では2019年度に、海外の診断基準を参考にして、これまでの診断基準から本邦の臨床現場に即した明確で簡便な診断基準に改定した。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、診断率向上の検証が必要である。

胎内ガンマグロブリン大量静注療法は、Whittingtonらが2004年に初めて報告した治療で

あり、NH 同胞に対する疾患発症や、重症化の予防を可能にし、その有効性と安全性から海外では保険適応となっている。本治験を実施した 3 例において、免疫グロブリンによる出生前治療は有効であった。本治療の保険適応に向けては、更に 3 例以上の登録が必要である。しかしながら、20 万～30 万人に 1 人の発症と極めて希少な疾患であるため、現在、候補者の選定に難渋している。引き続き、AMED 佐々木班と協働して、学会・病院ホームページや学会発表などを通じて、症例エントリー増加に向けて取り組んでいく。

#### E. 結論

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、胎内グロブリン治療や肝移植も含めた診療ガイドラインの作成を目的としている。

#### G. 研究発表

1. Okada N, Aiko S, Saito J, Mitani Y, Yachie A, Takahashi H, Matsubara S, Tenkumo C, Tanaka H, Hata T, Motomura K, Nagasawa J, Y, Sako M, Yamaguchi K, Matsumoto K, Nakamura H, Sago H, Mizuta K; The Japanese experience and pharmacokinetics of antenatal maternal high-dose immunoglobulin treatment as a prophylaxis for neonatal hemochromatosis in siblings. J Matern Fetal Neonatal Med. .2020 Jan;33(1):142-148. doi: 10.1080/14767058.2018.1487940. Epub 2018 Jul 22.
2. 長澤純子, 和田友香, 佐々木愛子, 本村健一郎, 伊藤玲子, 松本健治, 左合治彦, 原田英明, 神田洋, 上野康尚, 中田裕也, 近藤園子, 小谷野耕佑, 高倉正博, 三谷裕介, 松浦俊治, 田口智章, 林田信太郎, 松本志郎, 中村久理子, 乾あやの, 岡田憲樹, 水田耕一, 増永健, 堀川慎二郎, 田中太平, 廣岡孝子, 中尾厚, 釣澤智沙, 釘持孝博, 関和男, 伊藤裕司. 日本における新

生児ヘモクロマトーシス実態調査: 2010-2014 年. 日本周産期・新生児医学会雑誌 56(1), 23-30, 2020

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし