

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調査研究

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、令和元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への改定を行った。令和2年度には2010年から2014年の5年間にわが国でNHと臨床診断された19例を対象とした実態調査の結果を論文化し報告した。令和3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)」との共同研究によりNHの母体治療に対する情報共有を行った。NHは、病態の特殊性から、産科、新生児科、小児科、移植外科の臨床現場で遭遇する希少難治性肝胆膵疾患である。今後は、改訂された診断基準を広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内ガンマグロブリン大量静注療法によるNHの発症予防、出生後ガンマグロブリン静注療法や交換輸血などによる内科治療、内科治療困難症例に対する肝移植治療を含む診療ガイドラインを策定し、関連学会と協働してNHに対する多角的な治療戦略を構築することが重要である。

A. 研究目的

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 (NH) に対し疫学的研究を行い、実態とエビデンスに適合した診断基準の改訂と本疾患の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

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、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。

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～令和元年度は、それらの結果を元に、NHの新たな診断基準案の作成を行った。

平成30年～令和3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：2018～2022年）」との共同研究によりNHの母体治療に対する情報共有を行った。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がある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2,000～3,000mg/dLになるように5g単位で調整した。

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例であった。同期間の出生数からの計算では、27.3万人に1人の発生頻度と推測された（19人/519万人）。前児が存在したのは10例（53%）で、同胞発症率は50%、妊娠経過中に異常（胎児発育不全、羊水過小）を認めた例は8例であった。2014年に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同胞発症、のいずれかを認めるものをNHと診断しているが、それを完全に満たした例は2例（10%）に過ぎなかった。治療は、新生児期に鉄キレート・抗酸化療法、ガンマグロブリン静注療法、交換輸血、血漿交換、血液濾過透析などの内科的治療が19例中17例（89%）に行われた。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。

胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験は、同治療の経験のある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）と新規症例エントリーのあった鹿児島市立病院で実施した。現在、4例が治験終了し、2例が治験待機中である。出生した4例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

D. 考察

2015年に実施した実態調査より、2014年に日本小児栄養消化器肝臓病学会で作成されたNH診断基準は煩雑で診断率も低いことが明らかになったため、本研究班での診断基準案と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への改定を行った。具体的には、胎児期～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項目を満たすものであり、平成元年に日本小児栄養消化器肝臓病学会でも承認された。

令和2年度には、前述した本邦での5年間の全国実態調査の結果と診断基準改定の必要性を論文化し、日本周産期・新生児医学会雑誌に報告した。本論文は2020年の日本周産期・新生児医学会論文賞に採択され、小児慢性特定疾病である本疾患の「診断の手引き」が改訂にも大きく貢献した。

平成30年～令和3年度で、AMED佐々木班と共同研究をしている胎内ガンマグロブリン大量静注療法は、2004年にWhittingtonらが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。これまで本治験を実施した4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2例以上の登録が必要であるが、20万～30万人に1人の発症と極めて希少な疾患に加え、コロナ禍での妊娠・出産控えも相まって、現在、候補者の選定に難渋している。引き続き、本研究班とAMED佐々木

班とで協働して、症例エントリー増加に向けて取り組んでいく。

学会雑誌 56(1), 23-30, 2020.

E. 結論

過去3年間で診断基準の改訂、疫学調査の論文発表、母体治療の医師主導型治験に取り組んできた。本疾患は、病態の特殊性から、産科、新生児科、小児科、移植外科の臨床現場で遭遇する希少難治性肝胆膵疾患である。今後は、改訂された診断基準を広く啓蒙し診断率を上げるとともに、胎内ガンマグロブリン大量静注療法によるNHの発症予防、出生後ガンマグロブリン静注療法や交換輸血などによる内科治療、内科治療困難症例に対する肝移植治療を含む診療ガイドラインを策定し、関連学会と協働してNHに対する多角的な治療戦略を構築することが重要である。

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.
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, 釦持孝博, 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*

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