

小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究

## 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4年度は令和3年度に引き続き「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。胎内ガンマグロブリン大量静注療法の医師主導治験は、現在、5例が治験終了した。出生した5例とも疾患の発症はなく無治療で生存中である。今後は、胎内ガンマグロブリン大量静注療法の保険適応に向けて症例を蓄積するとともに、肝移植症例や内科的救命例の長期予後などのアンケート調査を実施し、関連学会と協働して本疾患の診療ガイドライン作成に着手する。

### 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、急性期患者の迅速な確定診断と適切な治療選択、長期患者の QOL 向上のための外来管理などを含む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

令和4年度は、令和3年度に引き続き「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)」(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

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)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、5例が治験終了し、2例が治験待機中である。出生した5例とも疾患の発症はなく、無治療で生存中である。

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

#### D. 考察

本研究班は、令和元年度に、過去の全国実態調査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の改定に尽力した。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、広く普及啓発する必要がある。

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。これまで本治験を実施した5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。

#### E. 結論

AMED 佐々木班と協働し、新生児へ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を遂行した。

今後は、胎内ガンマグロブリン大量静注療法の保険適応に向けて症例を蓄積するとともに、肝移植症例や内科的救命例の長期予後などのアンケート調査を実施し、関連学会と協働して本疾患の診療ガイドライン作成に着手する。

#### F. 研究発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得