

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 専門部長

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訂を行った。令和5年度は令和4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1例が治験中である。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。今後は、胎内ガンマグロブリン大量静注療法の保険適用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5年度は、令和4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 : 令和2年~令和6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1g/kg/回 (最大60g/回) の免疫グロブリン製剤を、妊娠14週、16週、18週以降は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。主要評価項目は、生後3か月時点で児が生後IVIg療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している割合とした。

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、1例が治験中、1例が治験待機中である。出生した5例は、いずれも疾患の発症はなく、生後 IVIG 療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している。

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訂に尽力した。今後、改訂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用となっている。わが国では2009年の香川大学での報告後、金沢大学、成育医療研究センター、自治医科大学の4施設で、臨床研究や自費診療として8例の胎内ガンマグロブリン大量静注療法が行われ、母子ともに全例が経過良好であった。しかしながら650万～1,300万におよぶ高額な費用が問題であり、わが国での保険適用を目的に本治験が実施された。

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、母体にも安全に実施可能であった。令和2年以降、コロナ禍での妊娠・出産控えも相まって、候補者のエントリーが滞っていたが、本研究班を通して、治験中の1例と治験待機中の1例の情報提供があり、本治験につなげることができた。本研究班では引き続きAMED佐々木班と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用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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし