

乳児劇症肝不全の新しい重症度分類の確立

研究代表者：小林健一郎 国立成育医療研究センター 造血腫瘍発生研究室 室長

研究要旨 本邦の乳児劇症肝不全の実態把握とその臨床病態の解明に基づく新しい重症度分類の確立を目的に、臓器移植センター、病理診断部、研究所のシームレスな連携体制で研究を実施し以下の成果を得た。

1) 本邦の乳児劇症肝不全の実態調査にむけた小児肝移植オンラインシステムの整備

成育医療研究センターでは、平成 25 年 1 月から肝移植例の治療成績の把握のためにオンライン登録を開始した。平成 27 年 3 月 27 日の時点で登録例数(レシピエント)は 305 例である。このうち転帰が判明している 253 例の累積生存率は $90.1 \pm 2.1\%$ (胆汁うっ滞性疾患 $93.3 \pm 2.2\%$ 、代謝性疾患 $93.4 \pm 3.7\%$ 、急性肝不全 $79.9 \pm 7.2\%$)であった。追跡調査では、身長が $-2SD$ 以下の例が 17.6%、体重が $+2SD$ を超える例が 11.8%にみられた。長期予後では 76.6%の例で通常の就労・就学(学齢期以前では正常な成長)と判定されており、難病を克服したあとの QOL の実態を明らかにすることができた。

2) 劇症肝不全の新しい重症度分類の確立

劇症肝不全の新しいバイオマーカーであるサイトカイン X とその組織傷害活性を制御する分子群の基礎知見に基づき、その臨床的意義を検証した。その結果、劇症肝不全の肝組織中の炎症性サイトカイン X とそれを分解する肝酵素 Y の発現度で、亜急性、急性、超急性型の臨床病型が層別化できることが判明した。今後、この客観的指標を導入することで本症に対する確度の高い診断が可能になると考える。肝酵素 Y は炎症性サイトカイン X を分解して、その肝傷害性をリセットするが、劇症肝不全症例ではその発現レベルが極低値であることを見出している。このことは X を標的とした酵素 Y の補充が病態特異的な分子標的治療になる可能性を示唆している。

研究分担者

笠原 群生 国立成育医療研究センター
臓器移植センター センター長
中澤 温子 国立成育医療研究センター
病理診断部 部長

であった。全症例の生存率は 1 歳未満で 54%、1 歳以上で 76%であった。

本邦での小児肝移植症例が年間で約 100 例であり、当センターでは本邦全体の 50%の肝移植医療を実施している。乳児劇症肝不全症例の肝移植は国立成育医療研究センターに集約化される傾向にあり、その生存率は 90%を超えている。この理由として、病初期から持続腹膜透析や血漿交換などの血液浄化療法を積極的に行っていることがその一因と考えられる。さらに、平成 25 年 1 月からは肝移植例の治療成績の把握のためのオンライン登録を開始しており、希少難病の患者データベースの整備をすすめて、新規治療法の開発・実用化を目指すための研究基盤の整備を行っている。本研究は、小児期の劇症肝不全の実態把握と臨床病態の解明に基づく新しい重症度分類の確立とを目的とする。

A. 研究目的

国立成育医療センターでは 2005 年 10 月から生体肝移植医療を開始し、2014 年 12 月末までのべ 310 例の生体肝移植を施術してきた。小児劇症肝不全は、肝疾患の既往がないにも関わらず急激に肝機能が急激に低下し、多臓器不全や脳症等の生命の危険を伴う希少難病である。1995 年から 2005 年の調査結果では、小児劇症肝不全の発生率は年間平均 9.3 例で、そのうち原因不明例が 43%であったと報告されている。肝移植に至った症例は 1 歳未満で 73%、1 歳以上で 75%

B. 研究方法

小児肝移植オンラインシステムに基づき本邦における実態調査を行う。国立成育医療センターで施行された小児肝移植症例の臨床病理学的データを集計・分析する。

(倫理面への配慮)

小児肝移植オンライン登録システムには、現在、九州大学、京都大学、熊本大学、慶應義塾大学、自治医科大学、福島県立医科大学、藤田保健衛生大学、国立成育医療研究センターの計8施設が登録されている。データ管理は、国立成育医療センター登録事務局で個人情報保護に係る体制の整備、資料の保存および利用等に関する措置が行われ、連結可能匿名化されている。本研究結果の公表は、集団の解析結果のみとし、個人が特定される情報は一切公表されない。また、臨床研究データに関するネットワークおよびシステムセキュリティは確保済である。ヒト試料を使用する研究については、成育医療研究センターで「生体肝移植時に生じる余剰肝等からのヒト肝細胞の分離・保存：受付番号385」および小児劇症肝不全の病態解明に関する研究(課題番号466)の倫理承認を経て、臨床研究の倫理指針と個人情報保護法を遵守し研究を実施した。

C. 研究結果

小児肝移植オンラインシステムの整備と日本肝移植研究会を通じた全国規模の疫学調査(笠原)

小児肝移植オンラインシステムの平成27年3月27日の時点で登録例数(レシピエント)は305例である。このうち転帰が判明している253例の累積生存率は $90.1 \pm 2.1\%$ (原疾患で頻度の高かった胆汁うっ滞性疾患では $93.3 \pm 2.2\%$ 、代謝性疾患では $93.4 \pm 3.7\%$ 、急性肝不全では $79.9 \pm 7.2\%$)であった。追跡調査では身長が-2SD以下の例が17.6%、体重が+2SDを超える例が11.8%にみられた。長期予後では76.6%の例で通常の就労・就学(学齢期以前では正常な成長)と判定されており、難病を克服したあとのQOLの実態を明らかにすることができた。急性期治療から退院後フォローアップ調

査を行うことで難病患者データの精度向上と、患者家族の支援に資するデータが集積されつつある。

小児肝移植オンラインシステムの整備と乳児劇症肝不全の臨床病理学的解析(中澤)

当センターは世界最多の小児肝移植手術の臨床実績を誇り、良好な治療成績を得ている。それに伴い病理診断部でもドナー肝を含めて累積500症例の臨床診断と診断時の余剰検体の保管管理を行ってきた。小児肝不全の更なる予後の改善には革新的な移植治療方法の確立とそれを支える高い診断技術の開発とが望まれる。当研究班では劇症肝不全の病態特異的なバイオマーカーの探索を行い、間質細胞が産生する炎症性サイトカインXが本症の病態を制御する重症度マーカーであることを臨床病理学的見地から明らかとすることができた。今後は、サイトカインXの発現度(客観的指標)に基づく病態把握で、より確度の高い治療方針の決定が可能になる。

乳児劇症肝不全の臨床病理学的解析とその新しい重症度分類の確立(小林)

当分担研究では分子病態の解明と、それに基づく分子標的治療の理論的構築を目指す。サイトカインXを介した炎症カスケードの制御が本症の治療成績の改善に繋がる可能性が強く示唆されたため、サイトカインXのその組織傷害活性を制御する分子群の探索を行った。その結果、セリンプロテアーゼ活性を有する肝酵素Yが、サイトカインXのN末端アミノ酸を切断して、その細胞傷害性をリセットすることを見出した。平成26年度はサイトカインXとそれを分解する肝酵素Yの発現度に基づく“新しい重症度分類(組織診断)”の構築に成功した。この成果は、“サイトカインXに対する酵素Y補充療法”という新しい分子標的治療のコンパニオン診断への応用が期待される。また、サイトカインXと肝酵素Yとはいずれもパラフィン固定標本を用いた後方視的な臨床病理学的な解析が可能であり、過去の症例の再整理にも有用である。

D. 考察

(1) 小児肝移植データベースの特徴として、小児肝移植医療の実態把握のみならず、その後の小児の成長・発達へのフォローアップデータ評価項目を充実させた点が挙げられる。途中段階ではあるが、肝移植例の実態把握と病気を乗り越えた後の成長発達への影響、就学(就労)状況が明らかとなりつつあり、本データベースの目指す臨床的意義が示唆された。近年、集学的治療の進歩で劇症肝不全を含めた難病希少疾患の生命予後は飛躍的に改善してきた。更なるQOLの改善のためには精度の高いフォローアップデータの集積が望まれる。この情報を患者家族に還元することで、退院後の生活指導や教育および福祉への情報提供が図られ、包括的な患者支援に繋がること期待できる。

(2) 劇症肝不全は臨床的多様性があるが、発症に至る時間経過(急性経過)とその重症度には一定の相関があると考えられる。英国の診断基準では黄疸発症から肝性脳症までの時間経過に基づき病型分類が行われている。小児劇症肝不全で、発症から肝移植が施行される期間(0~7日間、8~28日間、29~72日間)に基づき病型分類を行い、急性度と肝組織中のサイトカインXとの相関解析をした。その結果、急性度とサイトカインXとの強い相関を認めた。

(3) 国立成育医療センターは、世界トップレベルの肝移植実施症例と高い治療成績を誇る。今後とも、世界屈指の臨床成績を維持するには、我が国随一のナショナル・センターとして臨床研究を推進するべく臓器移植センター、病理診断部、研究所とがシームレスが連携を行う必要がある(図1)。

(4) 本研究成果は、新しい診断薬および治療薬の開発に繋がる可能性がある。そこで、平成26年度の研究成果は“劇症肝不全の診断方法、及び予防又は治療剤”として特許出願を行う方針とした。

E. 結論

小児肝移植のオンライン登録と追跡調査システムではQOL関連の項目を充実させており、患者家族への情報発信及び患者支援に資する精度の高いデータベースとして利活用できる。

本研究を通じた病態研究で“新しい重症度分類”を構築することができた。客観的な指標に基づく病勢評価で、患者および家族への病状説明ならびに肝移植のドナー確保等の救命の連鎖(chain of survival)をさらに円滑に進めることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

発表の詳細は分担研究報告を参照のこと。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

劇症肝不全の診断方法、及び予防又は治療剤として特許出願予定である。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

既存の研究インフラと診療ネットワークを統合して
難治希少疾患の新しい重症度分類を確立する。



図1 本研究班の実施体制