

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

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
研究協力者：福田晃也 国立成育医療研究センター 臓器移植センター
研究協力者：重田孝信 国立成育医療研究センター 臓器移植センター
研究協力者：瀧本哲也 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センターデータ管理部

研究要旨 国立成育医療センターでは、2005年10月以降、2014年12月末までに310例の生体肝移植医療を実施してきた。本分担研究では、小児肝移植オンラインシステムに基づく本邦における小児肝移植後の実態把握と長期フォローアップ調査を目指している。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(重複移植の7例含む)で、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。このオンラインシステムでは小児肝移植後のQOLを含めた調査項目も含まれており、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。

A. 研究目的

国立成育医療研究センターは、平成25年1月1日から肝移植の治療成績の把握のためのオンライン登録システムを開始した。このシステムでは、臨床情報の連結可能匿名化と資料の保存及び利用に関する措置がなされ、追跡調査によるフォローアップデータの収集が可能である。本研究では、移植後の成長発達の評価までを含む小児肝移植の実態を明らかにすることを最終目標としている。

B. 研究方法

小児肝移植データベースオンライン登録システムに登録されたデータを集計・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、資料の保存及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。

C. 研究結果

小児肝移植オンライン登録の登録状況は平成27年3月27日の時点で登録例数(レシピエント)305例(重複移植の7例含む)、うち男児135例、女児170例である。このうち301例が当センター、4例が外部施設からの登録であった。重複移植7例を除く298例の原因疾患は胆汁うっ滞性疾患161例(54.0%)、代謝性疾患56例(18.8%)、急性肝不全51例(17.1%)、腫瘍性疾患12例(4.0%)、血管性病変9例(3.0%)、肝細胞性疾患(肝硬変)7例(2.3%)、その他2例(0.7%)であった。移植時の年齢分布は1歳未満139例(46.6%)、1~3歳未満62例(20.8%)、3~5歳未満23例(7.7%)、5~10歳未満42例(14.1%)、10歳以上32例(10.7%)と半数近くが1歳未満であった。グラフトは290例が生体肝、脳死肝が8例(複数回移植例を除く)であった。血液型適合度は一致181例(60.7%)、適合66例(22.1%)、不適合51例(17.1%)であった。

全登録例305例のうち、転帰情報が不明の例を除く253例の累積生存率は $90.1 \pm 2.1\%$ (95%信頼区間85.1~93.4%)であった(図1)。死亡例の内訳は敗血症16例、慢性拒絶反応1例、

肝不全 1 例、手術合併症 1 例、原病再発 1 例、肺線維症による呼吸不全 1 例、RDS 1 例、悪性腫瘍 1 例であった。また、追跡調査で身長、体重のデータが得られた 17 例では、身長が-2SD 以下の例が 3/17 例 (17.6%)、体重が±2SD を超える例が 2/17 例 (11.8%) に認められた。

QOL データを得た 77 例のうち、59 例(76.6%) すなわち 3/4 以上の症例で常時の就労・就学(学齢期以前では正常な成長)であった。それ以外の 18 名の現状は、入院中 5 例、パートタイムの就労/常時の就学不能(学齢期以前では成長低下)が 4 例、不明 9 例であった。

D. 考察

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、肝移植後のフォロー-アップデート評価項目を充実させた点が挙げられる。本分担研究で、途中解析の段階ではあるが、肝移植後の QOL(成長発達への影響、就学(就労)状況)が明らかとなり、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-アップデートの集積が望まれる。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が期待できる。

E. 結論

平成 25 年 1 月から開始された小児肝移植のオンライン登録は 305 例の登録(レシピエント)が得られている。今後さらに登録を促進することによって、小児における肝移植の実態解明に有用なデータベースの構築が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Fukuda A, Sakamoto S, Shigeta T, Uchida H, Hamano I, Sasaki K, Kanazawa H, Dale Loh,

Kakee N, Nakazawa A, Kasahara M. Clinical outcomes and evaluation of the quality of life of living donors for pediatric liver transplantation: A single center analysis of 100 donors. *Transplant Proc* 2014. 46:1371-1376

2)Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M. Central pontine myelinolysis following pediatric liver transplantation: A case report and review of literature. *Pediatric Transplantation* 2014; 18: E120-123

3)Uchida H, Sakamoto S, Hamano I, Kobayashi M, Kitajima T, Shigeta T, Kanazawa H, Fukuda A, Kasahara M. Urgent living donor liver transplantation for biliary atresia complicated by a strangulated internal hernia at Roux-en Y limb: a case report. *Ann Transplant*. 2014;19:149-152

4)Hatanaka M, Nakazawa A, Nakano N, Matsuoka K, Ikeda H, Hamano I, Sakamoto S, Kasahara M. Successful living donor liver transplantation for giant extensive venous malformation. *Pediatr Transplantation* 2014 May 12

5)Minowa K, Arai K, Kasahara M. Romiplostim Treatment Allows for Platelet Transfusion-free liver Transplantation in Pediatric Thrombocytopenic Patient with Primary Sclerosing Cholangitis. *Pediatr Transplantation* 2014;18(6): 212-215

6)Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, Sogo T, Komatsu H, Kasahara M, Nakazawa A, Fujisawa T. Neonatal liver failure owing to gestational alloimmune liver disease without iron overload. *Hepatology Reserch* 2014 Jun 30

7)Uchida H, Sakamoto S, Matsunami M, Sasaki K, Shigeta T, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Miyazaki O, Nosaka S, Kasahara M. Hepatic artery reconstruction preserving the pancreaticoduodenal arcade in pediatric

liver transplantation with celiac axis compression syndrome: Report of a case. *Pediatr Transplant*. 2014 Nov 18: E232-235

8) Kanazawa H, Sakamoto S, Matsunami M, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Fukuda A, Matsumoto K, Nakazawa A, Tanaka R, Kasahara M. Technical refinement in living-donor liver transplantation for hepatoblastoma with main portal vein tumor thrombosis - a pullout technique. *Pediatr Transplant*. 2014 Sep 11

9) Fukuda A, Imadome KI, Sakamoto S, Shigeta T, Uchida H, Matsunami M, Sasaki K, Kanazawa H, Kawano F, Nakazawa A, Fujiwara S, Kasahara M. Evaluation of the immune function assay in pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015;19(2):144-152.

10) Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome K, Kudo T, Matsuoka K, Kasahara M. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication for liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2015 Mar;21(3):362-8.

2 . 学会発表

- 1) Kasahara M. Liver Transplantation for Neonates. International Liver Transplantation Society, June 4-6, London, UK, 2014
- 2) Kasahara M. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: The Japanese Multicenter Registry. World Transplant Congress. San Francisco, USA, July 28-30, 2014
- 3) Kasahara M. How to use hyper reduced or monosegment graft in living donor liver transplantation. 1st Living donor liver transplantation meeting. Seoul, Korea, November 7-8, 2014

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 . 特許取得

なし。

2 . 実用新案登録

なし。

3 . その他

なし。

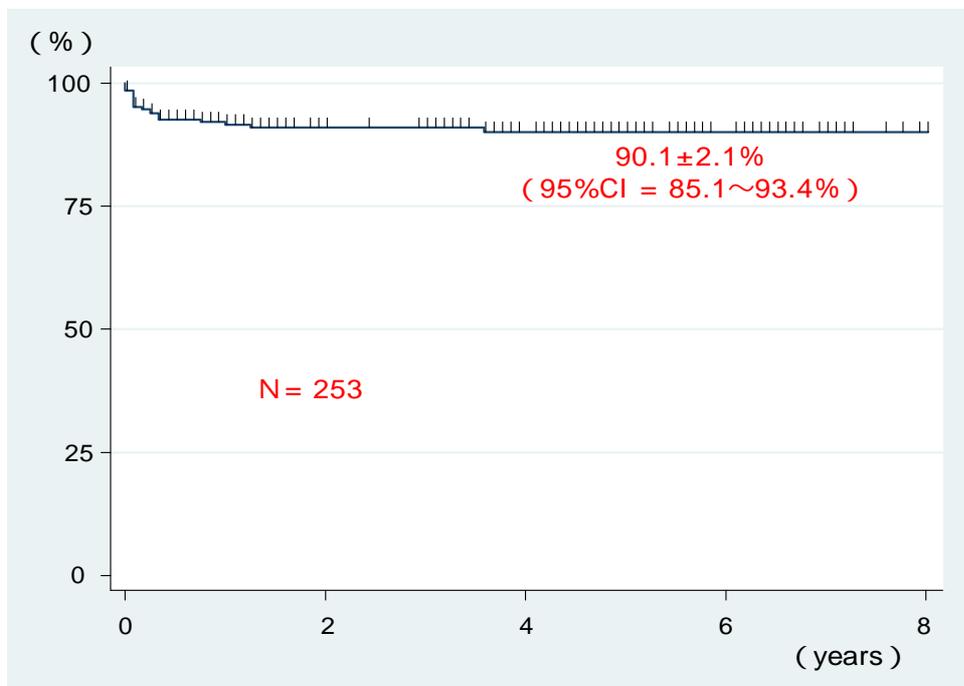


図1. 肝移植症例の累積生存曲線

生存率を原疾患別にみると、胆汁うっ滞性疾患 $93.3 \pm 2.2\%$ (87.5 ~ 96.5%)、代謝性疾患 $93.4 \pm 3.7\%$ (81.0 ~ 97.8%)、急性肝不全 $79.9 \pm 7.2\%$ (61.0 ~ 90.3%)、腫瘍性疾患 $37.5 \pm 28.6\%$ (1.1 ~ 80.8%)、血管性疾患 $85.7 \pm 13.2\%$ (33.4 ~ 97.9%)、肝細胞性疾患(肝硬変)・その他 100%であった。

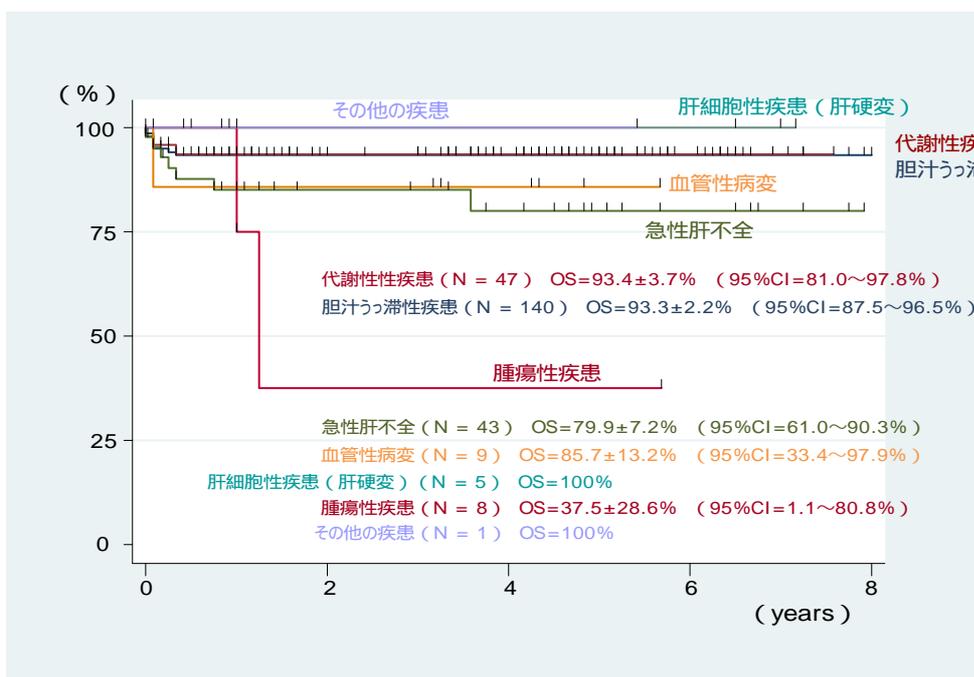


図2. 原疾患別の累積生存曲線