

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

研究分担者：中澤温子 国立成育医療研究センター 病理診断
研究協力者：辰野美知子 国立成育医療研究センター 病理診断部
研究協力者：小野ひろみ 国立成育医療研究センター 病理診断部

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、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。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るが、依然として移植適応判断・術後管理・免疫抑制治療には難渋する症例も多いのが現状である。今後とも、世界屈指の臨床成績を維持するには、我が国随一の小児のナショナル・センターとして臨床研究を継続する必要がある。本研究班では、病理診断部、臓器移植センター、研究所とがシームレスに連携して、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の同定に成功した。今後、この客観的指標を導入することで、確度の高い診断が可能になると考える。

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。本邦での小児肝移植症例は年間約100例で、当センターではその50%を実施している。本分担研究は、国立成育医療研究センターで施行された小児肝移植の臨床病理学的研究の基盤整備を目的としている。

B. 研究方法

国立成育医療センターで施行された小児肝移植症例のデータを集計・分析する。

(倫理面への配慮)

ヒト試料を使用する研究については、すでに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)の倫理承認済みであり、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

2005年11月18日に最初の肝移植を開始し、漸次症例数が蓄積されている(図1&2)。

この間に特筆すべきこととして、他施設からの劇症肝不全の紹介が増えてきたことが挙げら

れる。その理由として、血漿交換、免疫抑制療法、肝移植の集学的治療により救命される治療実績と、病理診断の診断技術の高さがその要因であると考えられる。このことは、難病希少疾患の診療インフラの集約化で更なる治療成績の向上を目指す本邦の行政的課題に対する一つのモデルケースになったと考える。肝不全の臨床診断では、血清生化学検査が必ずしも病勢を反映しないため、移植適応判断、移植片拒絶、敗血症性胆管炎、肝静脈閉塞症等の多彩な病態に対する治療方針には病理診断は必須であり、本症の集学的治療を進めるうえで病理部門の果たすべき役割は大きい。

劇症肝不全の新しいバイオマーカー：

劇症肝不全は、急激な肝細胞死で重篤な肝機能障害と多臓器不全を呈する症候群である。摘出肝の病理学的検索では、高度の肝実質の出血壊死により80%以上の肝細胞の脱落を認める。本研究班で見出された新しいバイオマーカーであるサイトカインXは間質が産生する細胞障害因子であり、間質から肝実質へパラクライン作用により本症に特徴的な急激な肝細胞死を誘導するものと推察される。

サイトカインXは、正常肝および慢性肝不全の門脈域の結合組織に弱く発現するが、それ以外には発現は認めない。興味深いことに、劇症肝不全では肝中心静脈の血管壁とその周囲の結

合組織に強発現し、その発現度は血管傷害の重症度と相関していた。この病理所見は、劇症肝不全の病態特異的であるとともに、肝中心静脈の血管傷害と本症の重症度は一定の相関があることから、サイトカイン X は臨床病理学的な観点からも本症の病勢を制御する重要な因子であると考えられる(図3)。

D. 考察

(1) 国立成育医療センターは肝移植実施数として、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。原疾患として胆汁うっ滞性疾患、代謝性疾患、急性肝不全が多いことは小児における一般的な傾向であるが、そのうち代謝性疾患と急性肝不全は、高い診断・移植技術を要することから当センターに集積されている。併せて他施設からの病理コンサルテーションの依頼数も漸次増加している。しかし、限られた診療体制の中での対応にも限界があるため、病理セントラル・レビュー体制については更なるシステム化が必要となる。

(2) サイトカイン X の特徴的な発現局在と、その細胞生物学的特徴を踏まえると、この新しいバイオマーカーは移植後に遭遇する移植片拒絶や肝静脈閉塞症の病態にも関与している可能性が示唆された。

(3) 小児は成人と比べて肝再生能力が高いことが知られているが、サイトカイン X の発現解析だけでは肝再生能力の予測は不十分である。さらに確度の高い移植的適応の判定では、肝胆管細胞の前駆細胞のマーカーを組み合わせた診断システムの構築が望まれる。

E. 結論

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るが、依然として移植適応判断・術後管理・免疫抑制治療に難渋する症例も多いのが現状である。今後とも、世界屈指の臨床成績の維持には、我が国随一のナショナル・センターとして臓器移植センター、病理診断部、そして研究所のシームレスな連携での臨床研究の推進が肝要である。さらには、小児肝移植データ

ベースのオンライン登録の臨床情報との相関解析を促進させ、小児肝不全の実態解明に有用な多層的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) 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 research*. [Epub ahead of print]

2) Minowa K, Arai K, Kasahara M, Sakamoto S, Shimizu H, Nakano N, Ito R, Obayashi N, Nakazawa A, Ishiguro A: Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis. *Pediatric Transplantation*, 2014;18:E212-E215

3) Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, Sakamoto S, Imadome K, Kudo T, Matsuoka K, and 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 TRANSPLANTATION* 21:362-368, 2015

2. 学会発表

1) Nakazawa A, Nakano N, Matsuoka K, Imadome K, Sakamoto S, Kasahara M : Pathology of Pediatric EBV-induced Fulminant Hepatic Failure-A Critical Indication for Liver Transplantation-. The 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE. London, 2014.6.4

2) 中野夏子、中澤温子、入江理恵、羽賀

千都子、大喜多肇、岩淵英人、松岡健太郎、中村直哉： E Bウイルス感染により重症肝不全をきたした4例． 第103回日本病理学会総会， 広島， 2014.4.24

3)入江理恵，中澤温子，坂田佳子，中野夏子，岩淵英人，大喜多肇，松岡健太郎，福田晃也，阪本靖介，笠原群生： 拒絶に対する治療に反応せずグラフト不全となった小児特発性劇症肝不全の1例． 第32回日本肝移植研究会， 東京， 2014.7.4

4)入江理恵，中澤温子，中野夏子，岩淵英人，大喜多肇，松岡健太郎：肝移植後拒絶に対する治療に不応性の小児特発性劇症肝不全症例の病態に関する検討． 第60回日本病理学会秋季特別総会， 沖縄， 2014.11.20

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

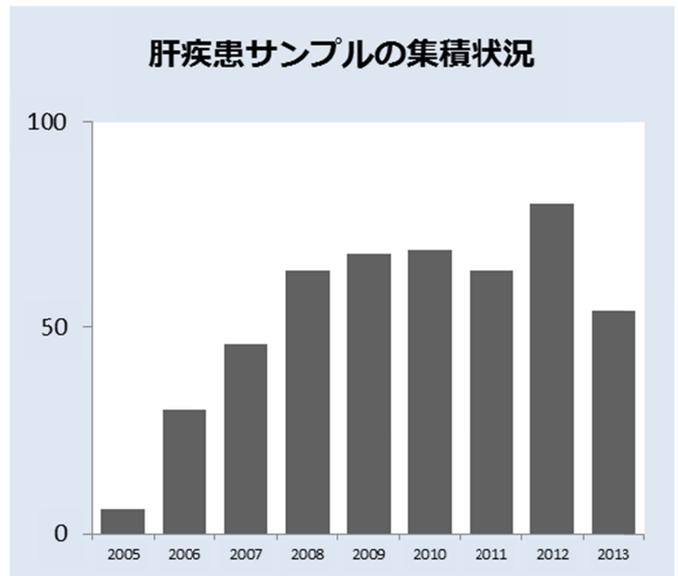


図1. 蓄積症例の年次推移

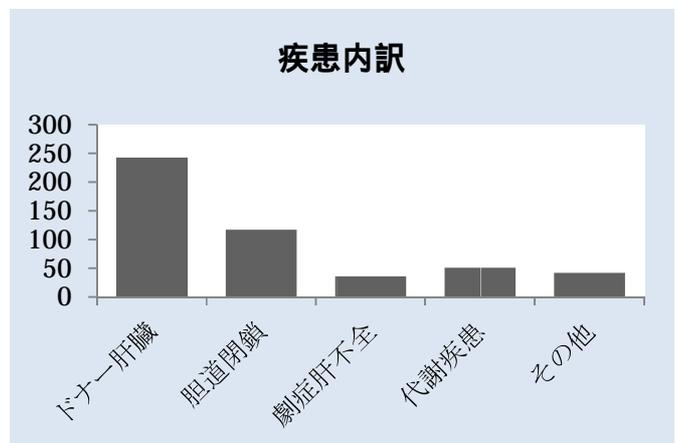


図2. 疾患内訳

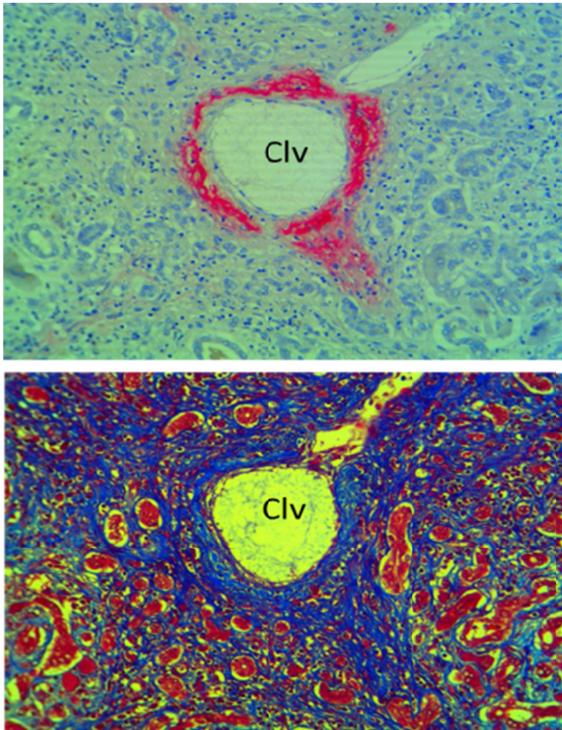


図3 . 劇症肝不全症例におけるサイトカイン X
の免疫組織学的検討
上段) アルカリフォスファターゼの発色基質と
してニューフクシンを用いて赤色で検出した。
中心静脈の血管壁とその周囲の結合組織にサイ
トカイン X の発現局在を認める。
下段) 血管壁およびその周囲の間質における膠
原線維の増生がマッソントリクローム染色のア
ニリン青で検出される。