

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新しい重症度分類の確立を目的として、臓器移植センター、病理診断部、研究所のシームレスな研究連携体制を構築し以下の研究成果を得た。

1) 乳児劇症肝不全の新しい重症度分類の確立

平成 26 年度はサイトカイン X(肝細胞アポトーシス誘導因子)とそれを分解する肝酵素 Y の発現に基づく“新しい重症度分類(組織診断)”を構築した、さらに成人例でも追加検証を行い、その臨床的意義を明らかとした。本症の最終診断には肝生検が必要であるが、重度の凝固障害を合併した場合は肝生検の施行が困難なことも少なくない。そこで、27 年度は尿中のサイトカイン測定に基づく体外診断技術とマルチポイントで定量解析が可能な臨床指標を整備した。今後はこの体外診断技術の感度および特異度の検証に向けて臨床研究を進める予定である。

2) 患者および家族に対する包括的支援のためのデータベース整備

1989 年に本邦で肝移植の第一例目が実施されてから 20 年以上が経過し、肝移植は肝不全に対する治療として確立されている。国立成育医療研究センターは、2013 年から本邦における小児肝移植医療の現状把握と肝移植を受けた小児移植の成長発達の評価のための小児肝移植オンライン登録を開始している。今回の調査で、肝移植後の約 80%の例で通常就労・就学(学齢期以前では正常な成長)と判定され、難病を克服したあとの比較的良好なる QOL の実態を明らかにすることができた。今後ともフォローアップを継続し、この情報を患者家族に還元することで包括的な患者支援に繋げてゆくことが期待できる。

3) 分子情報に基づく新規治療法開発を目指して

本症の更なる治療成績の改善には、分子情報に基づく先駆的診断および治療法開発の確立が急務である。近年、炎症性サイトカインは肝不全の治療標的として注目されている。興味深いことに、本症では炎症性サイトカイン X を失活させるプロテアーゼ(内因性の肝酵素 Y)の発現が著減しており、このことが肝局所でのサイトカインストームについては組織傷害を増悪因子の一つに組み込まれている可能性が示唆された。今後は炎症性サイトカイン X を標的としたプロテアーゼ補充療法という新規治療の可能性を検討してゆく。

本研究班では、乳児劇症肝不全の病態解明に基づく新規バイオマーカーの同定と診断技術基盤の構築が出来た。この尿中のサイトカイン測定に基づく体外診断技術と従来の病理診断技術との統合で、さらに迅速かつ確度の高い診断が見込まれる。これにより、重症例の早期発見と高次医療施設への搬送が図られ急性肝不全の更なる治療成績の改善が期待できる。

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

査では、本邦での小児劇症肝不全の発生率は 9.3 例/年で、そのうち 43%は原因不明例であった。全体の 7 割で肝移植が導入されていたが、救命率は 1 歳未満で 54%、1 歳以上で 76%であり、乳児例では予後不良であった。

A. 研究目的

小児劇症型肝不全は、成人と異なり肝炎ウイルスの関与がまれで、その病態には依然として不明な点が多い。1995 年から 2005 年の全国調

本症の病態解析に取り組んだ結果、本症のバイオマーカーである新規バイオマーカー(炎症性サイトカイン X)の同定に成功した。本研究班の目的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である。

B. 研究方法

1) 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、2) 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。集積データは、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、連結可能匿名化のうえ国立成育医療研究センターで管理されている。

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あたり、「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(成育医療研究センター)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)

1989年に肝移植が施行されてから20年以上が経過し、肝移植は肝不全に対する治療として確立されている。国立成育医療センターでは2005年10月から本症に対して生体肝移植・血液浄化療・免疫抑制治療等の集学的治療を積極的に取り組み、世界的にも優れた治療成績を挙げている。加えて、2013年1月から本邦における小児肝移植医療の現状把握と肝移植を受けた小児移植の成長発達の評価のための小児肝移植オンライン登録を開始した。

今回、肝移植後の約80%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、難病を克服したあとの比較的良好なQOLの実態を明らかにすることができた。今後は現在調査中の子ども達の妊娠出産、就学(就労)および免疫抑制剤内服に伴う合併症等のデータ集積が見込まれており、これらの情報を患者家族に還元することで、包括的な患者支援に繋げてゆくことが期待できる。

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)

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、さらに成人例でも追加検証を行いその臨床的意義を明らかとした。

平成27年度は肝移植後のグラフト不全症例を中心に急性肝不全のバイオマーカーである炎症性サイトカインXの発現を解析し、この発現が移植片拒絶の病態にも関わることが示唆された。

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)

本症は急激な経過で多臓器不全に進展するため、迅速な対応が求められる。本症の最終診断は肝生検に基づく病理組織診断がゴールドスタンダードであるが、検査自体の侵襲性や結果判明までに時間を要する等の問題がある。そこで、平成27年度は体外診断の整備を開始した。本症には積極的に血液浄化療法が導入されているため、血清中のサイトカイン濃度に基づく病勢把握が困難と考えられた。そこで、胸水、尿、透析廃液からサイトカインXの検出を試みた。最終的に、尿検体からサイトカインXを含めた肝不全のバイオマーカーを安定的に検出に成功した。加えて、相対値として尿中サイトカインレベルを導出することでマルチポイントで比較検証が可能な新たな臨床指標を独自に開発した。平成27年度はEpstein Barr virus(EBV)感染に伴う劇症肝不全症例の2例を含めた5症例で尿中サイトカイン解析を行い、その臨床的意義を確認した。

D. 考察

(1) 本研究班で取り組んだ小児肝移植データベースの特徴の一つに、詳細な小児の成長・発達のフォローアップシートを作成し、その経時的変化が評価できる点が挙げられる。今後とも、こどもの心身の成長・発達、そして復学・進学あるいは就業状況を継続的に評価して包括的な患者支援に資するデータベースの構築を継続する。将来的には国際連携も視野に入れて希少疾患のQOLについて質の高い研究エビデンスの発信を目指してゆきたい。

(2) 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の維持には、臓器移植センター、病理診断部、研究所がシームレスに連携する必要がある(図1)。

(3) 本症には特異的な臨床症状と臨床検査所見がないため、病初期の確定診断に苦慮することも少なくない。本症の病勢評価では肝生検による病理組織採取を必要とするが、本検査の侵襲性や検査結果が判明するまでに時間を要する等の問題がある。今後、本症のバイオマーカーを尿から検出する体外診断技術が実用化できれば、重症例の早期発見と高次医療施設への搬送が図られ急性肝不全の治療成績の更なる改善が期待できる(図2)。

(4) 小児の急性肝不全の病態の制御には多因子が関与していることが推察される。今後は各研究領域の専門家が横並びの連携体制を構築し、本症の病態研究を推進してゆく(図3)。

E. 結論

本研究班では新規バイオマーカーの発現に基づく組織診断体外診断技術を整備した。とくに、後者では非侵襲的かつ簡便な point of care testing (POCT) を目指してゆきたい。この臨床検査法が確立できれば重症例の早期発見と小児センター等の高次医療施設への搬送が図られ、しいては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(図4)。

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

“急性肝不全の診断方法、および予防又は治療剤” 2015年5月特許出願(特願2015-101759)
2016年2月PCT出願
出願者 成育医療研究センター。

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

組織診断(肝組織)

“急性肝不全の診断方法、
および予防又は治療剤”
2015年5月特許出願
(特願2015-101759)
成育医療研究センター



- ・尿中サイトカイン測定の基盤技術と臨床指標の確立
- ・全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome) を対象とした炎症性サイトカイン解析
- ・研究分野エキスパートが共働した急性肝不全の病態研究を推進

図2 確度の高い診断に向けて

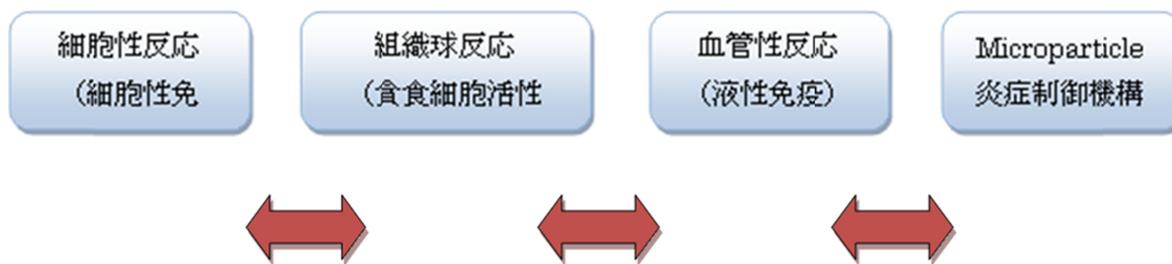
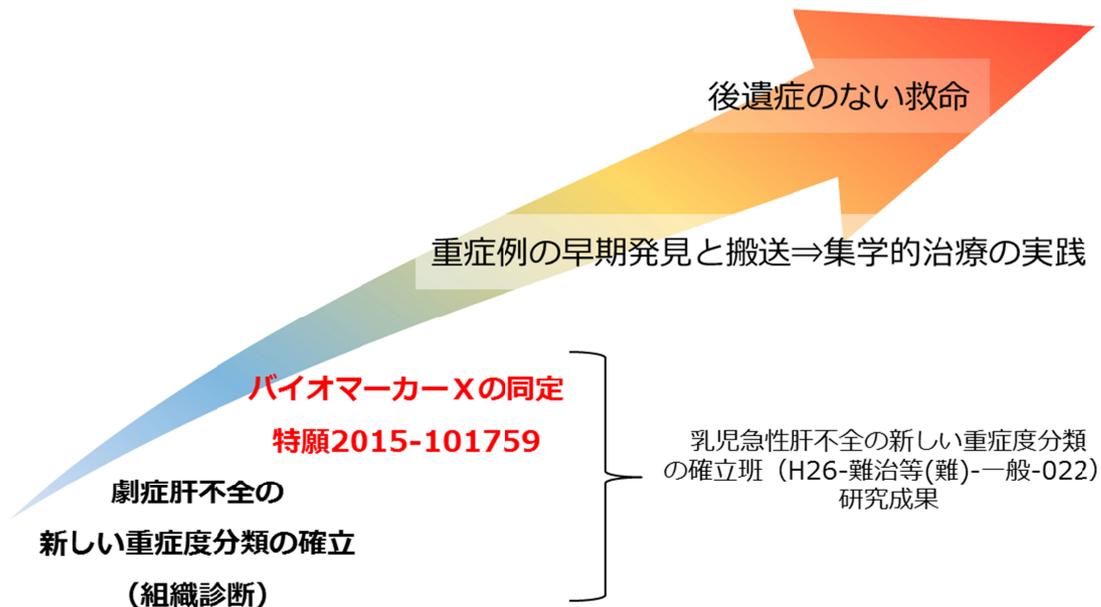


図3 各研究分野の連携について

(1) 速やかな救命の連鎖の体制構築に貢献



次なるステップ：本研究班で確立した組織診断技術を発展させて尿を用いた体外診断技術の確立を目指す。これにより重症例の早期発見と高次医療施設への搬送による救命の連鎖の体制構築に貢献できる。

(2) 将来的な波及効果：病態特異的な抗炎症治療の開発

バイオマーカーXを標的とする抗サイトカイン治療

革新的な肝不全治療へ

図4 将来的な波及効果