

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019B-16

課題名：小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 器官病態系内科部循環器科・診療部長 小野博

(研究成果の要約) 本研究の目的は、小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上を目的とし、①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化の3つの研究を柱とする。①は文献検索およびアンケート項目の検討を行った。②は過去に施行した、本邦最初の1例の症例報告を行い、その経験を活かし、プロトコルの作成を行っている。③当センターがフォローしている症例でEBV関連PTLDないしPTLD様の症状がある心臓移植後患者5名の末梢血および心筋生検を詳細に検討した。末梢血からは、B細胞感染タイプが3例、CD8+T細胞感染タイプが1例、NK細胞感染タイプが1例であった。末梢血を利用した感染細胞同定解析(先進医療申請準備中)の有用性と実際の心臓移植後PTLDでB細胞感染タイプ以外のT or NK細胞感染タイプが少なくないことが証明できた。また、T or NK細胞感染タイプはB細胞感染タイプと比較してIFN- γ , TNF α , IL-6などの炎症性サイトカイン、ケモカインが高いことが示された。炎症性サイトカインの抑制治療を実施し、Rituximabの使用不可を前提とした治療方針の検討を進めることの重要性が明らかとなった。

1. 研究目的

本研究の目的は、小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上を目的としている。その目的を達成すべく、以下の3つを柱とする。①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化

2. 研究組織

研究者	所属施設
小野 博	国立成育医療研究センター
進藤考洋	国立成育医療研究センター
今留謙一	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度の研究の成果を、①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化に分けて報告する。

①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善：心臓移植の数の増加および成績の向上により移植後の生活の質にも配慮する必要がでてきたが、その報告

はわずかであり、検索しえた範囲では小児に関する報告はなく、本邦からは成人も含めて報告はない。今後はアンケート調査を行いその結果をまとめる予定である。

②心臓移植を回避するための新規治療法の開発：過去に当センターで施行した1例を参考にして、プロトコルを作成中である。本治療は保険収載され、先天性心疾患に対し汎用されている確立された手技である。しかし乳児拡張型心筋症に対し、どの程度の絞扼が必要かなどの課題が山積している。肺動脈絞扼術が乳児拡張型心筋症に対する心臓移植の代替医療として確立されれば、患者家族の負担軽減、医療資源の節約、医療費の削減および均てん化に貢献できる。現在その1例の報告を日本小児循環器学会誌に投稿中である。

③小児心臓移植後管理の標準化：本年度は当センターがフォローしている症例でEBV関連PTLDないしPTLD様の症状がある心臓移植後患者5名の末梢血および心筋生検を詳細に検討した。これまで心臓移植後のPTLDでは病理組織診断による感染細胞の大まかな検討(B細胞に感染しているのか、それ以外の細胞に感染しているのか)はしてきた

ものの、それも組織が採取できない場合はその検討なしに Rituximab をはじめとした治療薬の選択および治療を進めてきた。今回、EBV 関連 PTLD ないし PTLD 様症例 5 例に対し末梢血を用いて感染細胞同定解析を実施し明らかとした。その結果、B 細胞感染タイプが 3 例、CD8+T 細胞感染タイプが 1 例、NK 細胞感染タイプが 1 例であった。末梢血を利用した感染細胞同定解析（先進医療申請準備中）の有用性と実際の心臓移植後 PTLD で B 細胞感染タイプ以外の T or NK 細胞感染タイプが少なくないことが証明できた。また、T or NK 細胞感染タイプは B 細胞感染タイプと比較して IFN- γ , TNF α , IL-6 などの炎症性サイトカイン、ケモカインが高いことが示された。このことから PTLD 様症状が現れた段階で末梢血を使用した感染細胞同定解析を速やかに実施し、炎症性サ

イトカインの抑制治療を実施し、Rituximab の使用不可を前提とした治療方針の検討を進めることの重要性が明らかとなった。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。本研究の実施にあたり、研究内容を詳細に説明する説明同意文書を用いて患者の代諾者（家族）、もしくは本人に研究参加の同意を書面にて取得する。臨床情報は連結可能匿名化処理実施後に集団として解析を行い、定められた期間が経過した後には連結不可能匿名化処理を行う。