

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019C - 8

課題名：小児肝移植後患児の臨床・基礎情報を統合した研究用データベースの作成

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) 高度感染症診断部・医員 山田全毅

(研究成果の要約)

本研究は、成育医療研究センターにおける肝移植後の患児の臨床データベースと、保険適応前まで研究扱いで行われていた、ウイルスモニタリングおよび免疫細胞評価を新たに研究用データベースと構築し、これらの情報を利用した研究を促進することを目的とした。これまでにを行った研究の1例として、肝移植後患児のEBVモニタリングの結果を縦断的に解析した研究の結果を報告する。移植前にEBVに感染歴のあるレシピエントはEBVウイルス量が非常に低いこと、さらに移植後4年本研究の結果により、EBVモニタリングの意義、重要性を再認識し、適応を患児の状態ごとに分類することが可能と考えられた。

1. 研究目的

本研究の目的

高度先進医療研究室は、ウイルスの迅速診断と、フローサイトメトリーによるリンパ球の表面抗原の解析を通じてこれまで多くの移植レシピエントの予後の改善に貢献してきた。一方で、これらのウイルス学、免疫学的データと動的に変化し続ける臨床情報を有機的に結合させ、臨床的予後に直結する因子を同定するという試みはいまだ発展途上であり、研究に使用できる包括的なデータベースは存在しなかった。

本研究の目的は、①臓器移植センターの臨床データと高度先進医療研究室で集積した研究データより包括的データベースを作成し維持すること、②さらにこれを利用した後ろ向き研究を行い課題、仮説を抽出し、今後、移植免疫に関する前向き研究にも使用できるようにすること、である。そこで、本単年度の研究では、データベースの作成と、データベースの解析による移植後Epstein Barr Virus (EBV) 感染症の動態を明らかにすることを目的とした。

2. 研究組織

研究者	所属施設
山田 全毅	成育医療研究センター
福田 晃也	成育医療研究センター

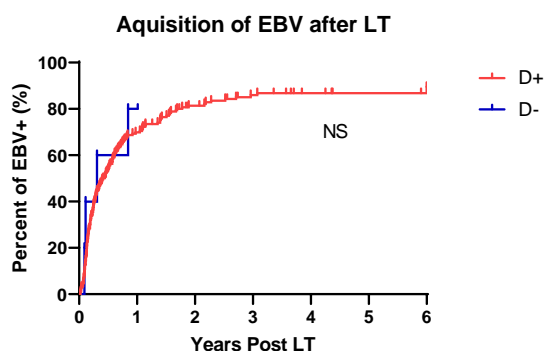
3. 研究成果

これまで当部で実施した検査は、検査検体ベースで実施した日ごとに分類されており、縦断的な臨床データとの結合は困難であった。そこで、まず移植外科が管理している臨床データベースの各患者に割り当てられた番号を用いて、研究室での検査・解析結果を関連付けた。具体的には、研究室で過去に行ったウイルス核酸定量検査、フローサイトメトリー解析 (FCM) の結果とファイルを各番号に割り振った。この結果、肝移植レシピエントの検査結果として600症例、6200超の検査検体分、20000を超えるFCMファイルを患者ごとに関連付けることができた。これらの情報を、患者ごとに縦断的に整理し、2006年1月1日から2018年12月31日までに移植を行った症例に関して、EBV感染症の動態を解析した。EBV感染症とウイルス量の動態に注目した理由は、移植後EBV感染症・リンパ増殖性疾患 (PTLD) は小児移植レシピエント (R) で問題となることが多いことが知られるが、日本国内における小児肝移植後の患者のエビデンスがまだ乏しいためである。

1) 小児肝移植後 EBV 初感染の 80 %は移植後 2 年以内に起こる。

データベースで慢性期の経過までデータが収集できかつ、血中の EBV 量を 5 回以上した肝移植レシピエント 407 名の内、移植時に EBV に未感染 (R-) だったのは 257 名であった (各種ガイドラインに準じて生後 12 か月以下のレシピエントは母体からの移行抗体とみなし、R-とした)。このうちドナー (D) の EBV 感染状況が明らかな患儿 (D+ または D-) について、移植後の EBV 感染時期を解析した。結果 R-の患儿の 80%が移植後 2 年以内に EBV 感染症を起こしていることが分かった (図 1)。これは移植後早期に PTLD のリスクが高いとされるこれまでの報告に矛盾しないものであったが、ドナーの EBV 感染状況によらない、という結果は、これまであまり注目されてこなかった点である。以上より R-の肝移植患儿はドナー EBV 感染歴 (D+ or D-) の感染状況にかかわらず、移植後早期に綿密なモニタリングを要することが分かった。

図 1 移植後 EBV 初感染の時期

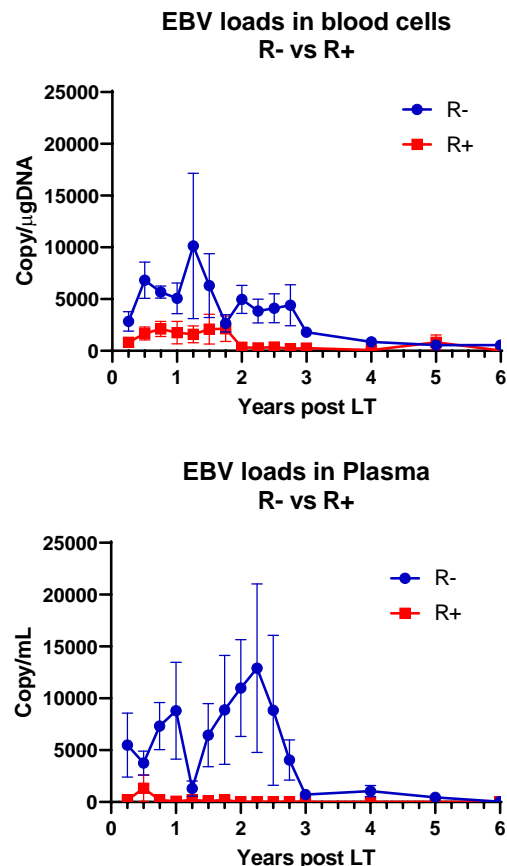


2) R-患儿は移植後 3 年程度経過するまで、R+患儿に比べ、移植後 EBV 量が血球中・血漿中ともに高く推移する

次に移植後に EBV に初感染を起こす患儿のほうその後、血中 EBV 量が大きく推移する Chronic high load carrier になったり、PTLD を発症したりしやすいことが知られている。このため、本コホートにおいて血中 EBV 量がどのように推移するかを解析した。結果、血球中・血漿中とも EBV 量は R-群のほうが有意に高く、これは移植後期間 (3 カ月ごと) の EBV 定量結果の比較で、移植後 2 年 9 カ月まで持続することが示された (図

2)。また移植後 2 年経過後は再活性化により血中のウイルス量が上昇する例は極めてまれであることも本結果により示された。

図 2 EBV 初感染 (R-) と再活性化 (R+) によるウイルス量の推移の違い



4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究では主任研究者が、分担研究者らが作成している臨床データベースと研究データを統合したのちはすべて、個人情報特定できない形で、統計解析を行っており、詳細な個人情報は解析や発表を予定している結果には一切含まれていない。また解析自体は非介入後ろ向き臨床試験であり、患者・家族への不利益が生じることはない。