

(別紙1)

総 括 研 究 報 告 書

課題番号：30-2

課 題 名：小児臓器移植医療の標準化・次世代育成に関する研究

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名）臓器移植センター・センター長 笠原群生

（研究成果の要約）本邦における小児末期臓器患者に対する移植医療は、肝移植 3000 例以上（年間小児肝移植 100-120 例）、腎移植 2800 例（年間小児腎移植 60-80 例）、小腸移植 29 例（年間小児小腸移植 1-2 例）、肺移植 596 例（年間肺移植 60-70 例）、心移植 118 例（年間小児心臓移植数例）実施されてきており、末期臓器不全に対する治療手段として確立されつつある。国立成育医療センターでは 2002 年 2 月から生体腎移植、2005 年 10 月から生体肝移植医療を開始し、2019 年 12 月末まで腎移植 58 例・肝移植 553 例を実施してきた。2010 年 3 月脳死肝移植実施施設となり、2009 年 10 月小腸移植も実施可能な体制にある。また 2018 年新規心臓移植施設として認定される見込みである。プログラム開始から現在まで生体ドナーの重篤な合併症を認めていない。2019 年度の臓器移植症例は腎移植 9 例、肝移植 74 例、小腸移植 2 例で、本邦最大の小児臓器移植施設である。また年間小児生体肝移植症例数は世界最多であり、移植後生存率 92%と全国平均 84.5%を上回り、国際的な高度小児臓器移植施設として認知されてきた。2015 年より国内外の移植医療者（国内 43 名・学位取得 6 名、海外 23 名）を教育し、各施設・母国での移植医療実施の医療支援を行っている（エジプト、中国、インド、インドネシア、シンガポール、タイ、モンゴル等）。実績のある当センターで移植症例の安全な管理方法および標準化・新規移植方法の開発および標準化・次世代移植医療者の育成が社会的に求められている。

国立成育医療研究センターではこれら一連の小児臓器移植医療における臨床研究において、新生児・乳児に対する肝移植の新術式を開発し患者生存率を大幅に改善（Kasahara M, et al. *J Pediatr Surg* 2008;43:1575）、代謝性肝疾患に対する新たな肝移植適応を確立（Kasahara M, et al. *Pediatric Transplantation* 2014;18:6-15）、本邦における脳死分割肝移植術式の標準化（Sakamoto S, et al. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:837）、小児脳死肝移植待機者死亡率減少への試み（Kasahara M, et al. *Pediatr Transplant* 2019;23:13578）、先天性門脈欠損症に対する新規治療方法の確立（Kanazawa A, et al. *J Pediatr Surg.* 2015;50:688）、世界初の生体肝移植ドナー余剰肝臓からの臨床肝細胞移植（Enosawa S, et al. *Liver Transpl* 2014;23:391）、自己肝温存肝移植手術手技（Kasahara M, et al. *Liver Transpl* 2019;25:12）等を新規・革新的手術術式として報告してきた。また革新的な患者管理方法として小児移植後致死的な EB ウィルス感染症の回避方法（Imadome K, et al. *Pediatr Transplant.* 2012;16:748-57）、致死率の高い小児劇症肝炎の管理方法の確立（Uchida H, et al. *Hepatology Reserch* 2017;47:1241-1251）、肝移植後の胆道合併症の低侵襲な診断方法確立（Fukdua A, et al. *Pediatr Transplant.* 2011;15:594）、肝移植後の腎機能評価（Sato M, et al. *Transplantation* 2019 Feb）等を世界に先がけて報告した。また研究所と共同研究で小腸移植臓器の新規保存方法の開発（Shigeta T, et al. *Transplantation* 2015;99:500）ES, iPS 細胞から小腸組織作成（Uchida H, et al. *JCI* 2017;2:86492）等を実施してきた。さらに多施設共同研究・全国調査では肝芽腫に対する生体肝移植全国調査（Sakamoto S, et al. *Liver Transplantation* 2014;20:333）、代謝性肝疾患に対する肝移植全国調査（Kasahara M, et al. *Pediatric Transplant* 2014;18:6）、小児生体肝移植全国調査（Kasahara M, et al. *Am J Transplant* 2013;13:1830）、胆道閉鎖症に対する生体肝移植全国調査（Kasahara M, et al. *Am J Transplant* 2018;18:659）、小児肝悪性腫瘍に対する肝移植全国調査（Sakamoto S, et al. 2020 submission）、先天性門脈欠損症に対する肝移植全国

調査 (Uchida H, et al. 2020 Submission) 等を実施・学会論文発表し国内外から高い評価を受けてきた。

しかしながら移植適応判断・術後管理・免疫抑制治療に難渋する症例も多く、現在の世界屈指の臨床成績を長期的に維持するには継続した臨床研究、革新的な移植治療方法の確立・治療の標準化・センターにおける人材育成が必要である。小児臓器移植における新規移植方法として脳死分割肝移植・ドミノ移植・小腸移植・多臓器移植・肝細胞移植等がある。これら新規移植方法を確立するには臓器毎の移植適応、適切な手術手技、周術期管理、移植後合併症管理・至適免疫抑制剤使用方法、移植医療を受けた患者家族の心のケアを含めた長期フォローアップ体制整備、小児移植医療に携わる人材育成が必要である。

本研究は国立成育医療研究センターで実施され、すでに国際的に認知されている小児肝移植医療を基盤に、新たな臓器移植方法、移植臓器に応じた治療方法・長期経過観察方法を確立、それに伴う人材育成を実施するための研究である。倫理指針に則り研究を遂行することで、小児臓器移植における新規手術術式・新規移植適応が確立され、より多くの小児末期臓器不全患者に安全な臓器移植医療が提供可能となる。また脳死分割肝移植・小腸移植・肝細胞移植・多臓器移植を含めた新規臓器移植を安全に実施することが可能となる。臓器移植後の予後規定因子である移植後感染症・難治性拒絶反応が制御されることで、患者生存率の向上が期待できる。さらに小児臓器移植後のデータベース構築により、臓器移植後の晩期合併症・慢性拒絶反応の実態が明らかになり、小児臓器移植の周術期管理できる医療者を育成し、安定した質の高い移植医療が供給できるようになる。この実績をもとにさらに良好となった小児移植成績・新規移植方法を世界に発信する。

1. 研究目的

本研究の目的小児臓器移植における新規移植方法として脳死分割肝移植・ドミノ移植・小腸移植・腎移植・多臓器移植・肝細胞移植等がある。これら新規移植方法を確立するには臓器毎の移植適応、適切な手術手技、周術期管理、至適免疫抑制剤使用方法、長期フォローアップ体制整備、小児移植医療に携わる人材育成が必要である。本研究は国立成育医療研究センターで実施されすでに国際的に認知されている小児肝移植医療を基盤に、新たな臓器移植方法、移植臓器に応じた治療方法を確立、それに伴う人材育成を実施するための研究である。

1. 新規手術方法の確立：小児脳死臓器提供は非常に少なく、2010年の脳死法案改正後6歳未満の脳死臓器提供は11例しかない。10例の臓器摘出は当センター医師の指導により実施されたが、小児臓器摘出の手技はいまだ確立されていない(笠原ら：日本外科学会誌 2013:340、阪本ら：移植 2013:259)。当センターで実施している新生児・乳児に対する超減量外側領域切除手術・小児脳死肝移植・分割肝移植の適応・ドミノ肝移植ドナー・脳死肝腎移植手技、レシピエント条件を確立する (Kasahara M, et al. Am J

Transpl 2013:1830、Kasahara M, et al. Exp Clin Transpl 2014:1, Sakamoto S, et al. Surgery 2014)。(笠原・阪本)

2. 安全な肝細胞移植方法の確立：2013年8月に実施し2017年12月現在まで5例で臨床準備した肝細胞移植(2例実施 Enosawa S, et al. Liver Transpl 2014:391)の周術期管理方法を確立し、高度先進医療申請を行う (Suemizu H, et al. Liver Transpl 2014) またES細胞を用いた肝細胞移植を1例実施した(内田・中村・堀川)。

3. 新規臓器移植・移植適応の臨床応用：現在まで研究を行ってきた小腸移植動物実験の結果を踏まえ (Shigeta T, et al. Transplantation 2015:99:500)、小腸移植臨床を2例実施し保険適応とした。また移植適応の少ない代謝性疾患・新生児劇症肝炎などの新規移植適応疾患に対する臓器移植を臨床応用する (Kasahara M, et al. Pediatr Transpl 2014)。また新規臓器移植に関する周術期管理方法を確立する。さらに脳死肝・腎移植における小児脳死臓器における小児レシピエント優先をガイドライン化する(福田・堀川)。

4. 移植後感染症の抑制：肝移植後患者の感染症管理を実施してきたが、更に重症感染

症・移植後リンパ腫の発症を抑制し、移植後感染症モニタリング・ワクチン接種のプロトコルを作成する（Nakazawa A, et al. Liver Transpl 2014, Fukuda A, et al. Pediatr Transpl 2014）。EBVによる肝機能障害発症メカニズムの解明と移植ドナー肝における感染細胞の探索研究を行う（宮入・今留）。

5. 小児移植後合併症管理：小児臓器移植周術期の小児集中治療管理には、呼吸管理・循環管理だけでなく免疫抑制管理・早期のリハビリ管理も含まれる。周術期管理を標準化し、小児集中治療における集中治療管理のマニュアルを作成する（壺井・井手）。

6. 小児移植における周術期シミュレーション・血管内治療：小児移植ではその腹腔内容積が限られているため、移植臓器の容積測定を含めたシミュレーションが重要である。また近年レシピエント移植成績に移植前患者状態（サルコペニア）が関与していると報告されているため、小児の術前画像評価による栄養状態指標を確立する。移植後の血管内治療を標準化しマニュアルを作成する（阪本・野坂）。

7. 難治性拒絶反応の原因究明・治療方法の開発：当センターで肝移植を実施してきたが、難治性拒絶反応が少なからず認められる（Shigeta T, et al: Pediatr Transpl 2014）。難治性拒絶反応の原因究明する（入江・平田・佐々木・梨井）。

8. 小児臓器移植のデータベース作成：本邦の小児臓器移植後長期フォローアップに関するデータベースをデータベース室で構築する（Fukuda A, et al. Transplant Proc 2014、田中久子ら：移植 2014：49）（瀧本）。

9. 小児臓器移植に関わる人材育成：国立成育医療研究センター内外で小児臓器移植医療に精通した人材を育成する（笠原・阪本・福田）。

2. 研究組織

研究者	所属施設
阪本靖介	国立成育医療研究センター
福田晃也	国立成育医療研究センター
内田孟	国立成育医療研究センター
清水誠一	国立成育医療研究センター
柳 佑典	国立成育医療研究センター
武田昌寛	国立成育医療研究センター

堀川玲子	国立成育医療研究センター
義岡孝子	国立成育医療研究センター
入江理恵	国立成育医療研究センター
井手健太郎	国立成育医療研究センター
壺井伯彦	国立成育医療研究センター
宮入烈	国立成育医療研究センター
今留兼一	国立成育医療研究センター
瀧本哲也	国立成育医療研究センター
中村和昭	国立成育医療研究センター
野坂俊介	国立成育医療研究センター
梨井小康	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本研究により小児臓器移植における新規手術術式・新規移植適応が確立され、より多くの患者に小児臓器移植が提供できる。また小腸移植・肝細胞移植・多臓器移植を含めた新規臓器移植を安全に実施することが可能となる。臓器移植後の予後規定因子である移植後感染症・難治性拒絶反応が制御されることで、患者生存率の向上が期待できる。小児臓器移植後のデータベース構築により、臓器移植後の晩期合併症・慢性拒絶反応の実態が明らかになる。小児臓器移植の周術期管理できる医療者を育成し、安定した質の移植医療が供給できるようになる。

4. 研究内容の倫理面への配慮

※ 本研究は国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認のもと行う。

※ * 検体提供者について

※ 本研究実施においては検体提供者個人のプライバシーをはじめとした人権擁護を最優先し、提供者に対する危険性の排除や、説明と理解（インフォームドコンセントおよびアセント）を徹底する。検体使用の医学的な意味についても説明書を用いて十分に説明する。

※ * 肝・腎移植手術について

※ 現在、術前に担当医師より最低3回の

説明を行い、十分な人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除を説明し、理解を得た上で文書による同意を得ている。

※ * 肝細胞移植への研究協力について

- ※ 2回目の臓器提供の説明と同意取得が行われた後に、担当医師が行う。その際、研究協力への同意あるいは非同意は自由意思により決めることができること、非同意であっても何ら不利益は生じないこと、研究利用への提供に伴う危険性の増加はないこと、最小限の情報は必要になるが個人を特定できる情報は研究者側には伝わらないこと、費用負担は生じないこと、研究開始前であれば同意を撤回できることを説明し十分な理解の下に書面による自発的同意を得る。必要に応じて移植コーディネーター等医師以外の者が当該研究への協力について意思確認を行う等、強要に当たらないよう十分な配慮を行う。