

総 括 研 究 報 告 書

(一行分あける)

課題番号：27-1

課題名：小児臓器移植医療における新規治療方法の確立・次世代育成に関する研究

(一行分あける)

主任研究者名 笠原群生

(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

(一行分あける)

(研究成果の要約) 本研究の目的は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・肝細胞移植・ドミノ移植・小腸移植・多臓器移植がある。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。研究初年度である平成 27 年は国内最多症例数(小児生体肝移植世界最多)である 72 例の肝移植、3 例の腎移植(27 年度より生体腎移植プログラム再開)を実施した。2010 年 10 月脳死移植施設認定から平成 27 年度まで 20 例の脳死肝移植を実施した。このうち分割肝移植 9 例で国内最多の小児脳死肝移植を実施した。また国内では 6 歳未満の小児から小児への脳死肝移植が 6 例施行されているが、このうち 4 例を国立成育医療研究センターで成功裏に実施している。また他施設と共同で 4 例のドミノ肝移植を実施し全例成功した。肝細胞移植 2 例を実施し、いずれも神経学的後遺症なく日常生活を送っている。新規手術方法は比較的 safely に施行しえた。術後管理を手術集中治療部・感染症科・病理診断部・肝臓内科・研究所等と協力して実施し、感染症・ウイルス感染症・難治性拒絶反応を制御しすることが可能であった。移植成績も概ね良好で 27 年度の患者生存率は 98.6%であった。また国内外での講演・研究発表・人材育成・手術支援・論文発表を実施し、当該センターが高度医療提供施設であることを国内外に周知した。一方、長期経過症例における慢性拒絶反応の制御・次世代医療である肝細胞移植の免疫抑制方法・小腸移植医療に関しては未解決である(一行分あける)

1. 研究目的

本研究の目的は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・肝細胞移植・ドミノ移植・小腸移植・多臓器移植がある。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礎に、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 2 例しかない。2 例の臓器摘出は当センター医師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、レシピエント条件を確立する (Kaasahara 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・金澤)
2. 安全な肝細胞移植方法の確立：2013年8月に実施し2014年12月現在まで4例で臨床準備した肝細胞移植(1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) (重田・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. Transplant Proc 2013:1684)、小腸移植臨床を実施し高度先進医療申請を行う。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 (福田・堀川・青木)。
 4. 安全な周術期管理方法の確立：重症度の高い患者が多く、周術期に人工呼吸管理・持続濾過透析・人工心肺などの Life support を要する患者の、安全な周術期管理方法を確立する。また、移植後早期に集中治療室内で早期リハビリテーション開始により、患者の QOL・身体的機能・四肢筋力と呼吸筋力を改善し、人工呼吸器期間・ICU 滞在期間・患者生存率を向上させる (壺井・青木)。
 5. 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ールを作成する (Nakazawa A, et al. Liver Transpl 2014, Fukuda A, et al. Pediatr Transpl 2014) (宮入、今留)。

6. 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)。周術期に肝生検病理組織診断 (補体活性)・抗ドナー抗体を測定により、難治性拒絶反応の原因を究明する (中澤・内田・佐々木)。
7. 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)。
8. 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・福田)。

(一行分あける)

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
成本壮一	国立成育医療研究センター
平田義弘	国立成育医療研究センター
佐々木健吾	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
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
堀川玲子	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
井手健太郎	国立成育医療研究センター
絵野沢伸	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

(一行分あける)

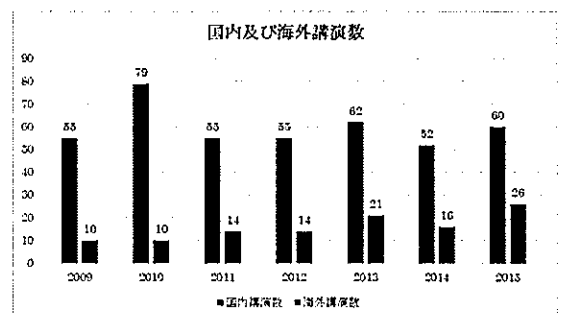
3. 研究成果

本年度の研究に関して項目毎に報告する。

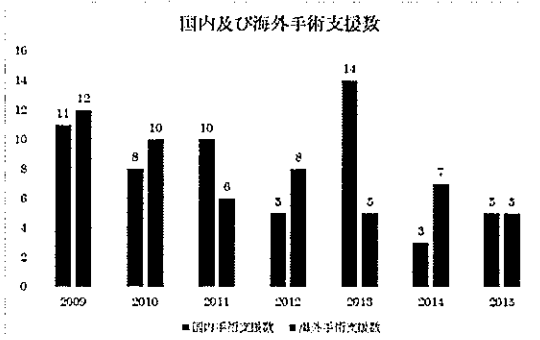
1. 新規手術方法の確立：2005年11月～2016年3月末まで398例の肝移植を実施し、患者10年生存率は93.0%であった（全国平均83.8%）。平成27年国内最多症例数（小児生体肝移植世界最多）である72例の肝移植、3例の腎移植を実施した。腎移植に関しては平成25年より中断していたプログラムを再開した。2010年10月脳死移植施設認定から平成27年度まで20例の脳死肝移植を実施した。このうち分割肝移植9例で国内最多の小児脳死肝移植を実施した。また国内では6歳未満の小児から小児への脳死肝移植が6例施行されているが、このうち4例を国立成育医療研究センターで成功裏に実施している。また他施設と共同で4例のドミノ肝移植を実施し全例成功した。肝細胞移植2例を実施し、いずれも神経学的後遺症なく日常生活を送っている。新規手術方法は比較的安全に施行しえた。
2. 安全な肝細胞移植方法の確立：国立成育医療研究センター研究所と協力し、生体肝移植ドナーからの余剰肝臓で肝細胞バンクを作成した。臨床肝細胞移植は4例に細胞準備し、2例に実施。神経学的後遺症を残さず、生存中である。至適免疫抑制剤使用方法に関して、現在検討中である。
3. 新規臓器移植・移植適応の臨床応用：小腸移植の虚血再灌流実験を行い、小腸保存における水素水の有効性を示した。臨床小腸移植は鋭意準備中である。
4. 安全な周術期管理方法の確立：集中治療部と協力し、臓器移植後の早期リハビリテーションを開始した。集中治療室入院期間の短縮・呼吸器合併症の減少・感染症減少、などを認め、移植成績向上が確認された。
5. 移植後感染症の抑制：移植後抗生剤使用方法を標準化、重症症例で個別化管理を行い、敗血症頻度が減少した。移植後ウイルス感染症

を網羅的にモニタリングし、小児肝移植後約10%で発症すると報告されている移植後リンパ腫の発症が0.25%（400例中1例）であった。

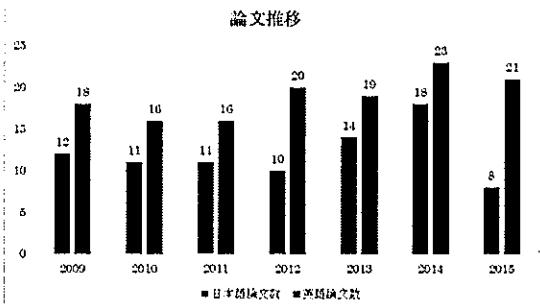
6. 難治性拒絶反応の原因究明・治療方法の開発：特に小児肝移植後に中心静脈周囲炎で発症する難治性拒絶反応が多いことを報告した。難治性拒絶反応・移植後長期肝臓線維化のバイオマーカーになる可能性のあるサイトカインを同定し、今後臨床症例で検討してゆく予定である。
7. 小児臓器移植のデータベース作成：小児特有の成長・発達を含んだ本邦の小児臓器移植後長期フォローアップに関するデータベースをデータベース室で構築中である。
8. 小児臓器移植に関わる人材育成：国立成育医療研究センターで自立して小児肝移植執刀可能外科医師を4名育成した（金澤・重田・平田・内田）。国内初の肝移植高度医療人養成プログラムに参加し、関連6大学（京都大学・岡山大学・千葉大学・新潟大学・長崎大学・金沢大学・熊本大学）の若手移植外科医育成に努めた。また国内外からの研修者を36名受け入れ（米国2名、中国4名）、移植医療の標準化に努めた。後進指導のため国内外講演・手術支援・英文論文業績を下表の如く実施した。同発表内容は、我が国を代表する小児高度医療提供施設である国立成育医療研究センターの知名度を国際的に高めることに貢献した。



10.



11.



(一行分あける)

4. 研究内容の倫理面への配慮

今回申請した研究においては、ヘルシンキ宣言を尊重し計画するとともに、対象患者個人のプライバシーをはじめとする人権擁護を最優先とし、説明と理解（インフォームドコンセント）を徹底した。国立成育医療研究センターに設置された生体・脳死移植適応評価委員会の承認を得て、すべての生体・脳死移植を実施した。（一行分あける）