

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592279

研究課題名（和文） 生体肝移植乳児症例における免疫抑制療法の長期における成長・免疫機能への影響についての研究

研究課題名（英文） Long term efforts on Growth and Immunological balances from Immunosuppressant in children who underwent Living Donor Liver Transplantation at the age under one year old.

研究代表者 岡島 英明 (OKAJIMA HIDEAKI)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20308604

研究成果の概要（和文）：

乳児期に肝移植を受け、5年以上経過し、術後カルシニューリンインヒビターを主体とした免疫抑制療法行っている小児例 20 において、成長及び免疫学的影響について検討した。身体的発育について、術前みられた成長障害は改善がみられた。Th1/Th2 からみた免疫バランスは、通常 Th2 優位となっている乳児期より Th1 インヒビターであるカルシニューリンインヒビターを主体とした免疫抑制療法行っているが全例で Th1 優位の正常小児パターンを呈しており、移植後免疫抑制療法が免疫バランスに影響していることはなかった。

研究成果の概要（英文）：

Total of twenty children who received liver transplantation at the age with less than one year old and followed up more than five years were studied of physical and immunological influences from immunosuppressant with calcinulin inhibitors. Growth retardation appeared before transplantation and improved after transplantation. Immunological balances that was evaluated with Th1/Th2 showed normal pattern after liver transplantation in all the children who were administered with tacrolimus.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2009 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2010 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2011 年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：小児肝移植

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：先天性消化器疾患

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、乳児生体肝移植症例について、その手術手技の進歩（*European Journal of Pediatric Surgery* 6: 148-151, 1996）、周術期管理の進歩（今日の移植、9: 141-146、1996年）を報告してきた。近年、その短期予後についてめざましい向上がみられ、それに伴い肝移植の適応も拡大してきており、疾患によっては肝移植は単に最終的救命的手段ではなく治療選択肢の1つとして確立したものとなっている。しかし、小児においては生命予後とともに成長や生活の質（Quality of life）に対する、免疫抑制療法の長期的な影響が危惧され、現実に長期免疫抑制療法に起因すると考えられる自己抗体陽性の肝障害などがみられている（*Hepatology* 43: 1109-1117, 2006）。また成長、腎機能への影響、免疫学的影響については短期における評価はされているもの（*Pediatr Transplant* 9: 480-485, 2005）の長期について十分明らかにされていない点もある。

研究代表者は本邦において生体肝移植が定着しだした1993年ころより小児における肝障害と成長について検討し、肝移植を必要とした肝疾患末期状態の患児においては生命の危機とともに著明な成長障害、骨代謝障害がみられていたことを明らかとしてきた（第13回日本骨代謝学会1995年福岡）。更に1995年頃よりは肝移植により肝機能の改善がみられれば免疫抑制療法下においても成長障害が年齢相当にcatch-upすることを示し（*JBMR* 10: Suppl 1, 1995）、1996年には骨代謝マーカーの検討から肝移植が骨代謝障害を改善することを確認し（*JBMR* 11:

Suppl 1, 1996）、2003年にはそのメカニズムを解明し報告してきた（*Liver Transpl.* 9: 360-4, 2003）。これらの研究により小児生体肝移植において移植後2年までの期間に成長障害、骨代謝障害にめざましい改善がみられることが明らかとなった。一方、年長児における肝移植では成長障害の改善は年少時ほどめざましいものではないとの報告もあり（*Ann Surg* 228: 411-20, 1998）、このことより小児症例に対する肝移植は年少時に行う方が望ましいとの意見もみられている。しかしながら更なる長期において成長障害や骨代謝障害の改善が持続してみられるのかはなお未解明である。また、免疫学的影響についても、成人の腎移植では術後に悪性腫瘍のリスクが高くなることが長期コホート研究により明らかとなりつつあるものの（*JAMA* 2006; 296: 2823-2831）、小児肝移植術後における免疫抑制療法の功罪については未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

今回の研究は、乳児肝移植症例の成長や骨代謝のみならず免疫学的観点での長期予後を明らかにし、移植に伴うリスクと利点をより正確に把握し、乳児の肝移植の適応を正しく評価する上で重要で、さらに、現在拒絶反応を励起する危険性と副反応の危険性が懸念されて一般には実施されていない、小児肝移植術後予防接種の安全性と免疫獲得の可能性、および投与量を検討する上での学術的意義、社会的意義を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

乳児期に生体肝移植を受け、5年以上経過している小児例 20 例を対象とした。

対象症例

男性 / 女性 : 6 / 14

原疾患 : 胆道閉鎖症 15 例
代謝性疾患 3 例
その他 2 例

移植手術の実際

ドナー

全例両親のいずれか

グラフトタイプ

全例肝外側区域

血液型適合性

不適合移植 2 例

維持免疫抑制療法

タクロリムス

検討項目・測定方法

① 身長・体重

外来受診時にデジタル体重計及び規律身長計測器にて身長・体重測定を行い、日本人小児標準身長・体重から Z score を算出した。

② 腎機能障害の有無 (Schwarz の式から求めた年齢相応の腎機能)、

③ Th1/Th2 バランス (IFN- γ (+) IL-4(-) / IFN- γ (+) IL-4(-))

フローサトメトリーで測定を行った

④ 骨塩量測定

腰椎骨塩量 (L1-L4) を dual energy X-ray absorptiometry (Hologic 社、QDR

2000-4500) にて測定し Z-score を求める。骨塩量の測定は Pediatric mode の fine scan で行った。

⑤ 血中 25(OH)D₂ (肝における Vit D 活性化能) の測定を RIA2 抗体法にて行った。

4. 研究成果

【身体的発育について】

術前みられた成長障害は改善がみられた。

【腎機能障害の有無】

腎機能障害を認める症例はみられなかった。

【Th1/Th2 からみた免疫バランス】

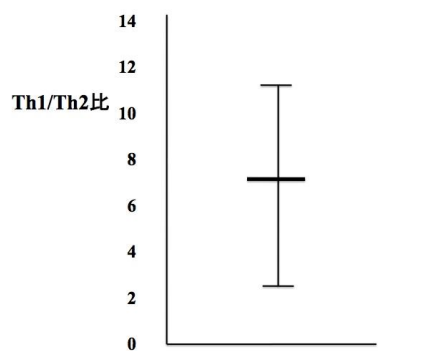
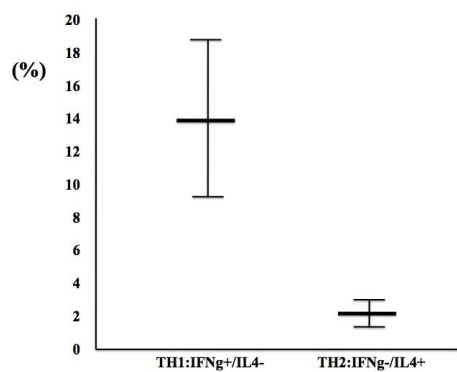
通常 Th2 優位となっている乳児期より Th1 インヒビターであるカルシニューリン インヒビターを主体とした免疫抑制療法行っているが全例で Th1 優位の正常小児パターンを呈しており (Th1 (IFN-g(+)/IL4(-)) 13.88 \pm 4.88 %、Th2 (IFN-g(-)/IL4(+)) 2.47 \pm 1.78 %)、その比率も 6.96 \pm 4.77 と移植後免疫抑制療法が免疫バランスに影響していることはなかった。

【骨塩量】

術前低骨塩状態を示していたが、術後正常範囲内 (\pm 2SD 以内) に改善がみられた。

【血中 25(OH)Vit D】

肝障害のため術前みられていた 25 基水酸基活性化障害は術後改善され、血中濃度も 33.63 \pm 11.22 ng/ml と正常範囲内となった。



6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡島 英明 (OKAJIMA HIDEAKI)

京都府立医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20308604

(2) 研究分担者

猪股 裕紀洋 (INOMATA YUKIHIRO)

熊本大学・医学薬学研究科・教授

研究者番号：50193628

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

岡島英明、猪股裕紀洋、日本における小児の肝移植、小児科 52 巻 第 1 号 63-71

[学会発表] (計 1 件)

岡島英明、猪股裕紀洋、外科医の立場からみた小児肝移植 第 113 回日本小児科学会