

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 井手 健太郎

横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 主任教授 田中 章景

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 消化器・腫瘍外科学 主任教授 遠藤 格

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学 講師 三枝 祐輔

博士の学位論文審査結果の要旨

Perioperative risk factors for neurological impairment in infants with acute liver failure following liver transplantation

乳児の急性肝不全における中枢神経後遺症に関する肝移植周術期のリスク因子の検討

審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。

【序論】

急性肝不全は、肝細胞の急速な壊死または代謝機能障害により肝機能が高度に低下した状態であり、重篤化すると凝固障害が進行するだけでなく、肝性脳症が生じ致命的となる。治療としては、原因検索からの特異的治療（抗菌薬、抗ウイルス薬、免疫抑制療法）、患者状態を維持させるための持続ろ過透析、凝固能改善および肝臓の炎症抑制のための血漿交換があるが、根治的で確立した治療は肝移植のみである。国立成育医療研究センターでは、急性肝不全管理フローチャートを作成し、集学的治療および適切なタイミングでの肝移植により多くの急性肝不全小児を救命してきた。しかし、肝移植後に意識回復が悪い症例、長期フォローアップにて発達の遅れを指摘される症例が少なくない (Ide et al. 2022)。すなわち、急性肝不全小児は肝移植を受けて生存できても、中枢神経学的予後が不良となる可能性がある。

本研究の目的は、当院で肝移植を受けた急性肝不全小児における中枢神経学的後遺症の発生状況を確認し、中枢神経学的後遺症のリスク因子を探索することである。中枢神経学的後遺症のリスク因子がわかると、リスク因子を鑑みた管理やリスク因子を低減する治療の模索など、急性肝不全小児の予後改善に寄与できる可能性がある。

【対象と方法】

対象は、2005年1月から2016年12月までに国立成育医療研究センターで肝移植を受けた急性肝不全小児とした。急性肝不全と診断されたが、肝移植前に死亡した症例および肝移植を要せずに回復した症例、発症時1歳以上・6歳までに死亡の症例、発達に影響する全身性基礎疾患・周術期の頭蓋内病変を有する症例を除外した。

調査項目は、患者の背景情報・検査結果・血液浄化・肝移植・診療経過に関する情報を収集した。主要評価項目は、中枢神経学的後遺症の有無とし、Pediatric

Cerebral Performance Category (以下: PCPC) による神経学的評価での異常あり (PCPC \geq 2) を中枢神経学的後遺症と定義した。PCPC での神経学的評価は電子診療録に基づいて後方視的に実施し、6歳時点での評価を用いた。

統計解析は、2群間比較はMann-Whitney U検定またはFisherの正確確率検定で実施した。2群間比較において $p < 0.1$ の因子に関して、単変量ロジスティック回帰分析にて中枢神経学的後遺症との関連を検討した。全ての仮説検定は、両側検定にて $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。本研究は、ヘルシンキ宣言に準拠し、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている (受付番号: 1582)。

【結果】

調査期間中の肝移植症例 426 例のうち 62 例が急性肝不全に対する肝移植であった。発症時 1 歳以上・6 歳までに死亡・全身性基礎疾患・器質的脳障害の症例を除いた 26 例を解析した。26 例中 8 例 (31%) が 6 歳時点で中枢神経学的後遺症を有していた。中枢神経学的後遺症群は、有意に低月齢で、肝移植前の総ビリルビン・間接ビリルビン・PT-INR が有意に高値で、肝移植後の集中治療室滞在が有意に長かった。単変量ロジスティック回帰分析では、術前の総ビリルビン (オッズ比 (OR) 1.12, 95%信頼区間 (CI) 1.02-1.22), 間接ビリルビン (OR 1.10, 95%CI 1.01-1.20), 直接ビリルビン (OR 1.22, 95%CI 1.01-1.47), 月齢 (OR 0.76, 95%CI 0.58-0.99) が統計的に有意であった (表 1) (ビリルビンは 10 $\mu\text{mol/L}$ の変化に対するオッズ比)。

【考察】

本研究では、肝移植を受けた小児急性肝不全小児の 24% に中枢神経学的後遺症があること、高リスク群である乳児症例において術前的高ビリルビン血症および低月齢がリスク因子である可能性を明らかにした。

高ビリルビン血症は、ビリルビン神経毒性により新生児に核黄疸を生じさせるのみならず、皮質ニューロンに影響して様々な中枢神経障害の原因となる (Hansen et al. 2020)。成人急性肝不全において非抱合型ビリルビン-アルブミン比が肝性脳症発生のリスク因子との報告がある (Li et al. 2021)。また、ビリルビンは血漿交換療法により低減するため、血漿交換療法のビリルビン低減および中枢神経学的後遺症への影響の検討が必要と考えられた。

低月齢は、急性肝不全の死亡のリスク因子であり (Baliga et al. 2004)、死亡の原因が脳浮腫であることから、死亡リスクの高い乳児は生存しても中枢神経学的後遺症のリスクが高い可能性が示唆された。また、新生児核黄疸において未熟性はリ

スク因子であり、ビリルビン毒性が低月齢で強化された可能性があるかもしれない。

【結語】

本研究では、1歳未満の乳児急性肝不全において術前の高ビリルビン血症および低月齢がリスク因子である可能性が明らかになった。今後は、高ビリルビン血症の影響に関して、非結合型非抱合型ビリルビンの役割、1歳以上の症例における影響、血漿交換療法がビリルビン値に与える効果と神経学的後遺症へ影響に関する検討を行う必要がある。さらには単施設研究ではサンプルサイズや一般化可能性への限界があるため、多施設を巻き込んで前向きレジストリの構築が求められる。

論文要旨の説明に続き、以下の質疑応答がなされた。

【遠藤副査との質疑応答】

「高ビリルビン血症による新生児の核黄疸と、急性肝不全の中樞神経後遺症は同様の病態と考えるのか？」

どちらも一過性ではなく、永続的な後遺症である点は類似している。新生児核黄疸は基底核など特定の部位へのビリルビン沈着と、小児期の知的障害・アテトーゼ型脳性麻痺・感音難聴・上方注視麻痺などの症状が生じるが、急性肝不全の後遺症は必ずしも一致していない。

「小児急性肝不全の診療ガイドラインはあるのか？ 今回の結果をガイドラインに反映させるべきである」

現在ガイドラインは存在しないが、急性肝不全研究会や小児肝臓病研究会でガイドライン策定のための準備段階である。ガイドライン策定および今回の結果を公表し、診療の質向上に役立てるように尽力する。

「高ビリルビン血症に対して、血漿交換療法ではなく、ビリルビン吸着療法を実施するのが良い可能性はないか？」

ある。実際に海外からの報告も存在する。ただし、小児で使用するには体外循環のプライミング容量が大きいため使用しづらい実情がある。また、急性肝不全には血漿交換療法が推奨されており、血漿交換療法ではなくビリルビン吸着療法のみを選択する判断は難しい。

【三枝副査との質疑応答】

「リスク因子の検討において、1歳以上を除外した理由は？」

小児の急性肝不全における中樞神経後遺症を俯瞰した際に、当院では1歳未満の乳児のみに原因不明（急性肝不全自体が後遺症の原因の可能性あり）の中樞神経後遺症が発生していた。今回は探索的な研究であり、比較対象として年

年齢が異なる対象を選択するメリットを考慮した。今後は 1 歳以上に関しての一般化可能性の検証が不可避である。

「6 歳時点での評価にした理由はなにか？ 1 歳までのデータで、6 歳時点の予後予測する研究は他にもあるのか？」

PCPC での神経評価において、修学前健診結果を流用できるために正確性が高いから使用しています。急性肝不全の中枢神経後遺症が罹患後どの程度で固定するのかなどはわかっておらず、今後の前向き研究でのフォローアップが必要である。1 歳までのデータで 6 歳時点の予後予測する研究は、急性肝不全領域ではないが、他領域で存在するかはわからない。

【田中主査との質疑応答】

「急性肝不全の中枢神経後遺症はどのような特徴があるのか？ ビリルビンが沈着する特定の部位がわかっているのか？」

新生児核黄疸であるようなアテトーゼ型脳性麻痺・感音難聴・上方注視麻痺などだけではない、多様な中枢神経後遺症がある。知的障害・発達障害・巧緻機能障害などを呈している。後遺症の原因評価として MRI 検査を全例で行っている訳ではなく、沈着の有無や沈着部位に関する詳細はわかっていない。

「急性肝不全の中枢神経後遺症の原因はビリルビンが中心なのか？既報にあるアンモニアなどは関係ないのか？」

我々の施設では早期よりの血液浄化によってアンモニアをコントロールしていることが、アンモニアと中枢神経後遺症に関連がないとの結果に影響した可能性がある。今回の結果をもって、アンモニアが中枢神経後遺症に影響しないとは言えない。当院の症例においても、ビリルビン低値でも中枢神経後遺症のある症例もあり、ビリルビンだけが中枢神経後遺症の原因であるとは言えない。

「ビリルビン毒性に関する動物実験レベルでの報告は存在するのか？」

新生児核黄疸のモデルは複数の研究があるが、急性肝不全領域ではまだ一般的ではない可能性が高い。

この他にもいくつかの質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。本研究は、乳児の急性肝不全に対する肝移植後の中枢神経後遺症についてリスク因子を含め詳細に検討したものである。小児急性肝不全の中枢神経後遺症を減らしていくための知見を与え、診療方針の改善へとつながる重要な研究と考えられた。以上より博士（医学）の学位授与に値すると判断された。