

氏名	安井稔博
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第550号
学位授与の日付	2020年3月8日
学位論文題名	Clinical course of human herpesvirus 6 infection in pediatric living donor liver transplantation 「小児生体肝移植におけるヒトヘルペスウイルス6型に関する臨床経過」 Pediatric Transplantation. 2018;22:e13239
指導教授	鈴木達也
論文審査委員	主査 教授 剣持 敬 副査 教授 杉岡 篤 教授 村田 貴之

#### 論文内容の要旨

##### 【緒言】

ヒトヘルペスウイルス6B型(以下、HHV-6B)は小児において突発性発疹の原因ウイルスとしてよく知られているウイルスである。他のヘルペスウイルスと同様に初感染後潜伏感染し、骨髄移植や固形臓器移植レシピエントのような免疫抑制患者において再活性化し、脳炎や拒絶反応などの合併症の報告がある。しかしながら小児肝移植レシピエントにおける報告は少ない。

##### 【目的】

本研究の目的は小児生体肝移植術後の患者におけるHHV-6B感染の臨床経過とリスク因子を解明することである。

##### 【対象と方法】

2004年から2015年の間に藤田医科大学病院で生体肝移植術を受けた16歳未満の小児患者33名を対象とした。術前と術後90日までの全血検体を1週間毎に回収し、リアルタイムPCR法を用いてHHV-6B、Cytomegalovirus、Epstein-Barr virusのDNAを検出した。HHV-6Bは $1.0 \times 10^4$ コピー/ $\mu\text{g}$ 以上もしくはウイルス分離ができたものを陽性と定義した。また、術前血清HHV-6IgG抗体が陽性であった場合を既感染と定義した。臨床データをカルテより後方視的に収集し、統計学的手法としてMann-Whitney U検定、Fisherの正確検定、多変量解析としてロジスティック回帰分析を用いて比較検討した。

##### 【結果】

HHV-6B感染はレシピエント33名中14名(42.4%)に確認され、14名中10名(71.4%)は生体肝移植術後2週間以内にHHV-6B感染が確認された。HHV-6Bは33名中10名(30.3%)から分

離された。多変量解析ではHHV-6B感染の独立予測因子として年齢、Model of End-Stage Liver Disease(MELD)/Pediatric End-Stage Liver Disease(PELD)スコア、胆道閉鎖症が関連することが示された。生体肝移植術後の不明熱の発症頻度はHHV-6B感染者14名中11名であったのに対して、非HHV-6B感染者19名中6名であり、HHV-6感染者で高かった( $P$ 値=0.013)。さらに、ALT値が移植後8週と9週でHHV-6B感染患児で有意に高かった。

##### 【考察】

肝移植後HHV-6B感染は42.4%の患者に認められ、過去の報告と一致していた。今回我々は3つの新たなリスク因子を確認した。移植時年齢について、今回の研究では低年齢のレシピエントでHHV-6Bが血清学的陰性であったことが要因と考えられた。また高いMELD/PELDスコア値や胆道閉鎖症についても、過去の報告ではリスク因子とはされていない。その理由として、他の報告では対象疾患のほとんどが胆道閉鎖症であったのに対し、本研究ではそれ以外の代謝性疾患などが多かったことが要因と考えられた。術後8、9週目のALT値がHHV-6B感染患児でそれぞれ $P$ 値=0.015, 0.039と有意に高かったが、肝生検を行っていないためにこれが拒絶であったのかウイルスによる影響であったかは言及できていない。

##### 【結語】

移植時低年齢、高いMELD/PELDスコア値、胆道閉鎖症がHHV-6B感染のリスク因子であった。術後2～4週間における発熱の原因となることがあり、モニタリングによって不必要な抗生剤投与を減らすことができると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

学位論文である、Clinical course of human herpesvirus 6 infection in pediatric living donor liver transplantation(Pediatr Transplant. 2018 Nov;22(7): e13239. doi: 10.1111/ptr.13239)について、審査を行った。

申請者は2019.11.11に論文内容についてプレゼンテーションを行い、主査、副査により質疑応答を行った。

○論文の内容は研究デザイン、結果、考察、Limitationについても明確に記載されており、本学の学位論文として価値あるものである。

○HHV-6B感染のリスクファクターを同定したことは、新たな知見と考えられ価値がある。

○リスクファクターに応じた治療法の相違などは今後検討してほしい。

○感染源として初感染ではドナー由来と考えられるが、ドナーのHHV-6Bの感染の有無についても今後検討してほしい。

○長期的には感染の有無と、長期の移植肝生着率について、今後検討してほしい。

プレゼンテーションはポイントを絞り明確に結果を示し、結果から導かれる臨床的有効性についても説明されている。申請者はコメントや質問に対しても、すべてに的確に返答しており、研究内容について、その有用性および限界についても十分に把握している。

以上より、本学位論文を合格と判断した。