九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

肝細胞癌に対する肝移植医療の現状と九州大学における経験

副島, 雄二
九州大学大学院消化器・総合外科

武冨, 紹信
九州大学大学院消化器・総合外科

池上, 徹
九州大学大学院消化器・総合外科

吉住, 朋晴
九州大学大学院消化器・総合外科

他

https://doi.org/10.15017/11870

出版情報：福岡醫學雜誌. 99 (5), pp.95-101, 2008-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

肝細胞癌に対する肝移植医療の現状と九州大学における経験

九州大学大学院 消化器・総合外科

副島雄二，武冨紹信，池上　徹，吉住朋晴，内山秀昭
祇園智信，杉町圭史，永田茂行，前原喜彦

はじめに

肝細胞癌（HCC）に対する治療の選択は，肝予備能の程度と腫瘍の進展度で決定される．2005年版肝癌診療ガイドラインのアルゴリズム（図１）によると，肝障害度A，Bの肝機能良好で腫瘍径・個数が３cm・３個以内のHCCの場合，肝切除術あるいは経皮的ラジオ波焼灼術（RFA）や経皮的アルコール注入術（PEIT）などの局所治療が推奨される．それ以外のものについては動脈塞栓術（TACE），肝動注（TAI）などが選択されるがその成績は不良である．一方肝障害度Cの肝機能不良なHCCのうち３cm・３個以内のHCCに対しては肝移植が適応とされている．

HCCのみならず背景の肝硬変をも一挙に治癒させ得る肝移植は，肝機能不良HCCあるいは通常の治療でコントロール不能なHCCに対する究極の治療オプションであるが，2004年１月からはミラノ基準内[1]HCCに対する生体肝移植が保険適応となり，HCC治療の現実的なオプションとして肝移植も考慮しなければならない時代になってきた．しかし肝移植の適応・タイミングに関してはいまだコンセンサスが得られていないのが現状である．

本稿では，HCCに対する肝移植医療の現状と，九州大学におけるHCCに対する生体肝移植の成績を示し，HCCに対する生体肝移植の適応や問題点，再発のリスクファクター，ミラノ外HCCへの適応拡大の可能性について概説する．

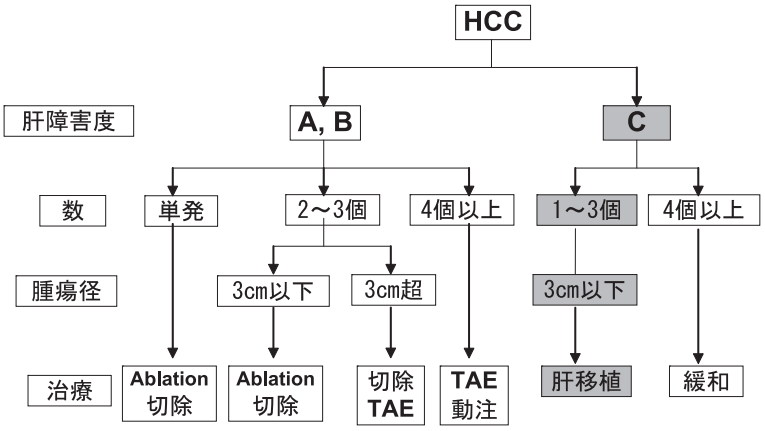


図１　肝細胞癌に対する治療アルゴリズム
肝癌診療ガイドライン2005年版より引用．一部改変．

Yuji Soejima*, Akinobu Taketomi, Toru Ikegami, Tomoharu Yoshizumi, Hideaki Uchiyama, Tomonobu Gion, Keishi Sugimachi, Shigeyuki Nagata and Yoshihiko Maehara
Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Status Quo and Experience in Kyushu University
*Correspondence and reprint requests :
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
TEL : 092-642-5462　FAX : 092-642-5482
E-mail : ysoejima@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

１．欧米の現状

1995 年までの HCC に対する肝移植成績は２年生存率 30% 以下と惨憺たるものであった．例えば 1991 年の Penn ら[2]の報告によると HCC 症例 365 例に対する脳死肝移植症例の５年生存率は 18% と極めて不良であり，1980 年代後半の深刻な臓器不足も伴い HCC の肝移植に対する適応が疑問視されていた．しかしこれらの成績は，切除不能な進行 HCC に対して肝移植が選択されていたというバイアスがかかったものであり，Iwatsuki ら[3]や Bismuth ら[4]は腫瘍条件によっては肝切除より良好な生存率が得られることを報告し，HCC に対する肝移植の可能性を示していた．1996 年に Mazzaferro ら[1]の提唱したミラノ基準（単発：径５ cm 以下，または３個以内：径３ cm 以下）に症例を限定すると移植後４年生存率 75%（無再発生存率 83%）と，その成績が向上し，HCC でも症例を選択すれば他の良性肝疾患と同等の移植成績が得られることが示された（同施設からの 2001 年の報告では５年生存率 80%[5]）．それ以後，この基準が HCC に対する移植適応の gold standard となり HCC が再び肝移植の良い適応と考えられるようになり現在に至っている．

事実，米国における HCC の 1987 年～1991 年，1992 年～1995 年，1996 年～2001 年の年代別５年生存率をみるとそれぞれ 25.3%，46.6%，61.1% と明らかに向上している．この成績向上には患者選択の厳格化（ミラノ基準）が関与している可能性が高い[6]．

HCC に対する肝移植の短期成績に関しては，UNOS（United Network for Organ Sharing）のデータ[7]をみると，肝移植後３ケ月以内の死亡率が全体（n=7,883）で 8.9%，HCC 症例（n=238）では 7.6% であった．他の最近の報告でも HCC に対する肝移植後３ケ月以内の死亡率は，３～13%，総じて５％強程度であり，非 HCC 症例と比較しても十分 acceptable である．

２．本邦の現状

本邦における脳死肝移植は，1997 年に臓器移植法が制定されて以来現在までわずか 55 例に対して脳死肝移植が行われたに過ぎず（ちなみに米国では 2006 年１年間で 6,650 例），HCC 症例にいたっては脳死肝移植はいまだ一例も施行されていない．また HCC 症例に対する priority スコアもない．一方生体肝移植においては，2004 年１月にミラノ基準を満たす HCC は保険適応となり，症例数は年々急速に増加している（2004 年は 140 例以上）のが現状である．

３．生体肝移植の適応と成績

生体肝移植の HCC に対する適応基準は議論の多いところで，健常ドナーからの臓器提供が必要となるため，より厳格な適応基準が必要との考えと，特定のドナーから特定のレシピエントへ施行されるため，両者の十分な理解のもとで適応を拡大しても良いとの考えに分かれる．実際には，いまだ統一した基準はないものの，ほとんどの施設で腫瘍因子として１）肝外転移がない，２）肝内の主要な脈管浸潤がない，３）腫瘍径や個数に制限なし，を掲げている．2003 年 DDW-Japan（日本消化器関連学会）コンセンサスミーティングでも Child C の肝硬変を合併し脈管浸潤を伴わない腫瘍径５ cm 以下の HCC 症例に対してのみ肝移植が推奨されている．現実的には，本邦においては生体ドナーのリスクや移植手術の侵襲が極めて高いので，他の治療が不可能な場合に限って初めて移植適応を考える場合も多く，その結果多くの症例が HCC に対する他治療の既往を有しているのが特徴である．

本邦の生体肝移植における成績は，藤堂ら[8]の報告によると 1990 年 10 月から 2003 年 12 月までに生体肝移植 2,669 例中 329 例（全体の 12%．成人例では 23%）が HCC に対してであった．観察期間の中央値 16 ケ月（2.5 ケ月～72.0 ケ月）現在 236 例（75%）が生存中で死亡例 80 例（25%）中の死亡原因は感染症（敗血症）が 50 例（63%），再発が 22 例（28%），その他が８例（10%）であった．再発は 40 例（13%）に認めた．全体の成績は３年生存率が 69% で，３年無再発生存率は 65% であった．このうちミラノ基準合致例 138 例の３年患者生存率・無再発生存率は 79%，79% で逸脱例のそれは 60%，53% であり，合致例が

累積生存率，無再発生存率の両方において逸脱例より良好な成績を示した．再発のリスクファクターとしてはミラノ基準逸脱の他，AFP，腫瘍最大径，門脈侵襲，腫瘍の局在（片葉か両葉か）などが多変量解析にて有意な因子であった．ミラノ基準合致例 138 例のうち再発例は２例（1.4%）のみであるのに対し，逸脱例 171 例では 38 例（22%）に再発が認められた．これらの事実は生体肝移植においてもミラノ基準が有用であることを示す一方で，逸脱例においても 78% が無再発生存中であり，今後再発のリスクファクターの解明とともに，それらを基準とした適応拡大の可能性があることも示唆している．

４．九州大学における生体肝移植

九州大学では 1996 年 10 月から 2006 年 12 月までに 244 例の生体肝移植を施行した．うち HCC に対する生体肝移植は 90 例で全体の 37.5％を占めた（図２）．九州大学における HCC に対する生体肝移植の現在の適応基準は，１）肝移植以外に治癒を期待できる治療法がない．２）肝外に転移巣がない．３）門脈や肝静脈の主要な分枝への浸潤がない．４）腫瘍径や腫瘍個数には適応条件は設定しない，でありミラノ基準を越える症例も適応としている（表１）．

原疾患の内訳は HCV/HBV/アルコール/その他が 67/13/3/7 例で，腫瘍進行度は Stage Ⅰ/Ⅱ/Ⅲが 25/16/49 例，肝機能は ChildA/B/C が 9/34/57 例，ミラノ基準内/外が 37 例/53 例であった（図３）．90 例中 66 例（73%）が移植前に何らかの治療の既往があり，18 例（20%）が初発 HCC であった．６例（７％）は摘出肝ではじめて HCC が発見されたいわゆる“incidental”症例あった．グラフトタイプは右葉/左葉/右葉＋左葉（デュアルグラフト）が 26/63/1 例だった（図４）．平均観察期間は 3.0 年で，15 例に HCC 再発を認めた．再発 15 例中 14 例はミラノ基準外症例であった．全 90 例の１年，３年，５年全患者生存率はそれぞれ 91.1%，83.4%，81.6％と非常に良好であった．一方１年，３年，５年全患者無再発生存率はそれぞれ 82.2%，75.1%，75.1％と全国平均（３年 64.7%）と比較しても極めて良好であった（図５）．患者生存率，無再発生存率をミラノ基準内・外で見るとミラノ基準内症例（n=37）では５年患者生存率，無再発生存率は 96.3%，93.6％と極めて良好であったのに対し，ミラノ基準外症例（n=53）では５年患者生存率，無再発生存率は 69.5%，59.1％でミラノ基準内症例に比較して有意に不良であった（図６）．再発危険因子の単変量及び多変量解析を施行したところ AFP300ng/ml 以上（$p < 0.001$），PIVKA Ⅱ 300ng/ml 以上（$p < 0.0001$），腫瘍最大径５ cm 以上（$p < 0.0001$），腫瘍個数 10 個以上（p=0.05）が有意であった．多変量解析では PIVKA Ⅱ 300ng/ml 以上（$p = 0.0093$），腫瘍最大径５ cm 以上（$p = 0.035$），が有意であった（表２）．

移植適応を考える上で生体肝移植の成績と通常治療の比較が重要である．移植以外の通常治療を行った場合の予後予測に JIS（Japan Integrated Staging）スコア[9]を用いており非常に有用である．JIS スコアは肝機能（Child-Pugh）と腫瘍進行度（TNM）を重症度に応じてスコア化し，スコア毎の生存率を示したも

表１　肝細胞癌に対する生体肝移植の適応（九州大学）

・保険適応	１）非代償性肝硬変を伴う ２）ミラノ基準内肝細胞癌である ・3cm ３個以内もしくは１個 5cm 以内 ・肉眼的血管侵襲を認めない ・他臓器に転移を認めない ＊肝細胞癌の治療歴は問わない
・保険適応外	１）非代償性肝硬変でなくともよい ２）ミラノ基準に関わらず ・肉眼的血管侵襲を認めない ・他臓器に転移を認めない ＊肝細胞癌癌の治療歴は問わない

表２　生体肝移植後の再発危険因子の解析

単変量解析（Kaplan-Meier 法/Logrank 検定）	
肝機能（Child A vs B vs C）	0.6657
原疾患（B 型肝炎 vs C 型肝炎 vs その他）	0.4589
前治療（なし vs あり）	0.079
顕微鏡的血管侵襲（なし vs あり）	0.0534
腫瘍個数（10 個未満 vs 以上）	＜ 0.05
AFP（300 ng/ml 未満 vs 以上）	＜ 0.001
腫瘍径（5cm 未満 vs 以上）	＜ 0.0001
PIVKAII（300 mAU/ml 未満 vs 以上）	＜ 0.0001

多変量解析（Cox 比例ハザードモデル）

		危険率	95% 信頼区間	p 値
PIVKAII	300mAU/L 以上	8.85	1.71-45.5	0.0093
腫瘍径	5cm 以上	1.49	1.0-2.2	0.035

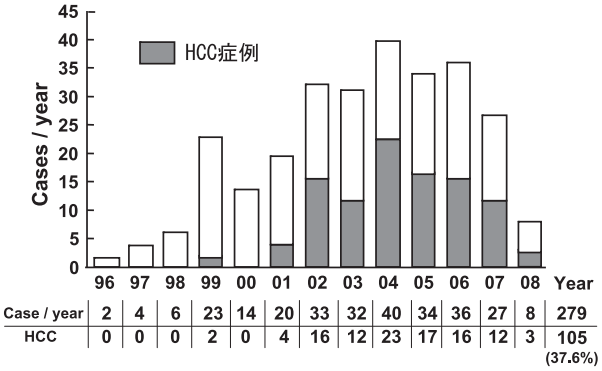


図２　九州大学における年度別生体肝移植症例数の推移と肝細胞癌症例の推移
最近では年間症例の約半数を肝細胞癌症例が占めている．2007 年 12 月までに 90 例，2008 年 5 月時点で累積 105 例の肝細胞癌症例があった．

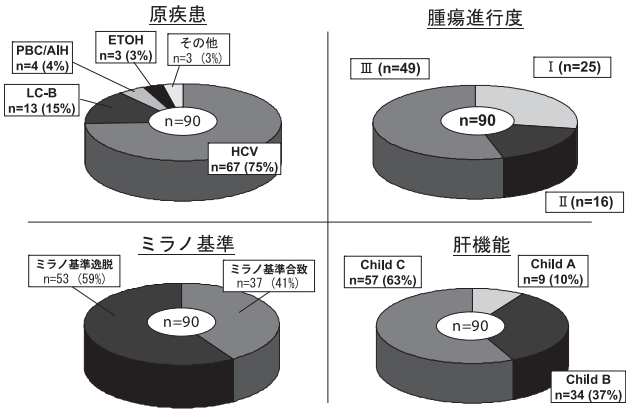


図３　生体肝移植症例の患者背景

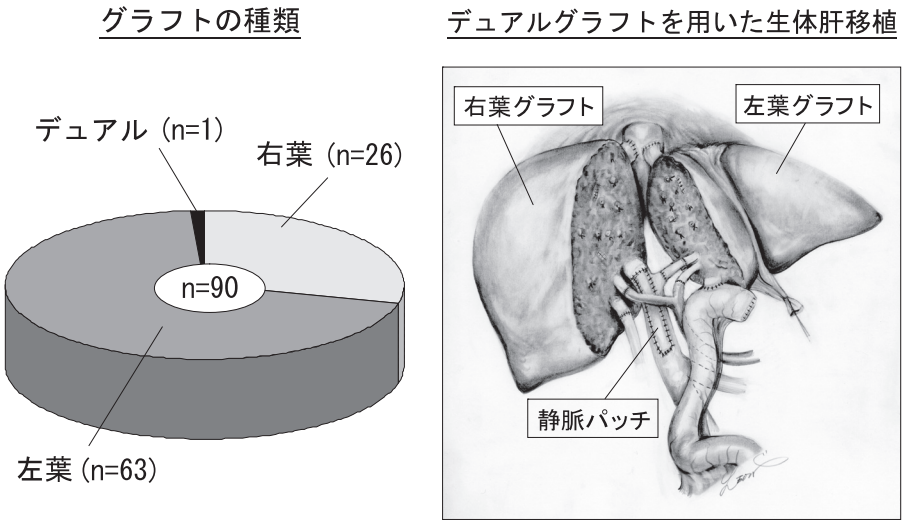


図４　グラフトの種類とデュアルグラフトを用いた症例の模式図
九州大学では成人症例のほぼ三分の二を左葉グラフトが占めているのが特徴である．

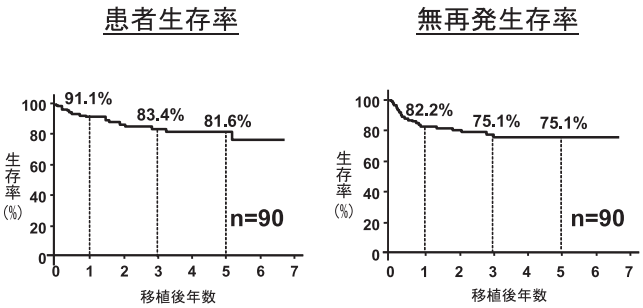


図５　生体肝移植後患者および無再発生存率

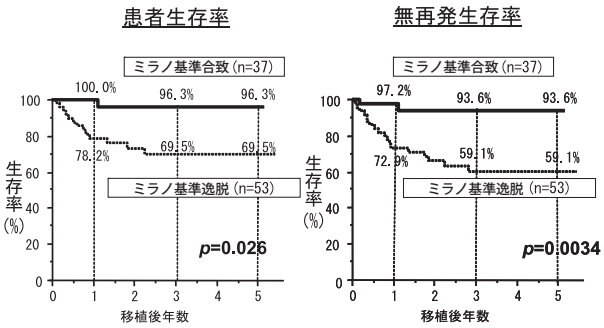


図６　ミラノ基準内・外の患者生存率および無再発生存率の比較

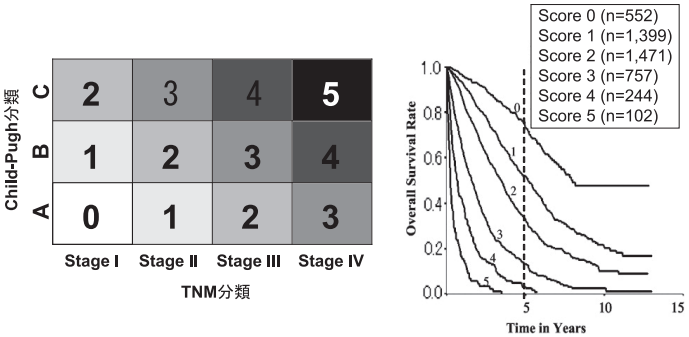


図７　JIS（Japan Integrated Staging）スコアと各スコアにおける患者生存率
Kudo et al., J Hepatol 38 : 207-215, 2003 より引用.

のである（図７）．例えば肝機能 Child C で腫瘍進行度が Stage 2 の場合，JIS スコアは３点であり５年生存率は 20% 以下であると予測される．当科における生体肝移植の５年生存率は 80% であるので，明らかに他治療による成績より良好であるのでこのような症例は生体肝移植の積極的な適応と考えられる．九州大学における生体肝移植成績は JIS スコア０点の成績に匹敵し，さらに無再発生存率は JIS スコア０点の症例より良好である．したがって少なくとも JIS スコア２以上の症例は生体肝移植の適応と考えている．ただし，生体肝移植ではドナーのリスクの問題（死亡率 0.2-0.5%，合併症率 20-30%）や HCC 再発以外の原因による短期死亡のリスクなども考慮し，総合的に適応を決定しなければならない．

５．適応拡大の試み

ミラノ基準は前述のように 1990 年代前半の術前診断での画像診断であり，基準としては簡便で有用性は証明されているもののかなり曖昧さを残すものである．事実，摘出肝 666 例での検討では，術前よりの過小評価が 23%，過大評価が 23% に認められた[10]．本邦での報告でも過小評価 6.3%，過大評価 14.2% となっており，基準としてさらに拡大の余地はあると考えられる[8]．さらに CT，MRI，CTAP など近年の画像診断技術はミラノ基準ができた当時に比較して格段に進歩しており，以前の画像技術では同定できなかった小さな HCC も診断可能となっており今後，ミラノ基準が実質的な意味をなくなる可能性がある．

HCC に対する適応拡大の試みとして腫瘍のサイズと個数でミラノ基準を少し拡大した UCSF 基準が 2001 年に Yao ら[11]によって提唱された（摘出肝での検討）．単発例では腫瘍径 6.5cm 以内，多発例では腫瘍個数３個以内で最大径が 4.5cm 以内かつすべての腫瘍径の合計が８ cm 以内というもので１年，５年生存率がそれぞれ 90%，75.2% であり，特にミラノ基準逸脱例における UCSF 基準合致例の２年生存率が 86% と良好な成績をおさめ，適応拡大の可能性を示した．

Pittsburg の Marsh ら[12]はミラノ基準を逸脱した 145 例中 72 例（49%）では平均観察期間 3.3 年で再発を認めなかったことを報告した．このようにミラノ基準外症例でも半数近くの症例が無再発生存するため，これらの症例をいかに判別するかが課題となっている．

図８は腫瘍径と個数をもとに各施設の移植後患者生存率をプロットした，いわゆる“メトロ・チケット”と言われるグラフである[13]．ミラノ基準から離れるに従って（駅が遠くなるにしたがって）移植成

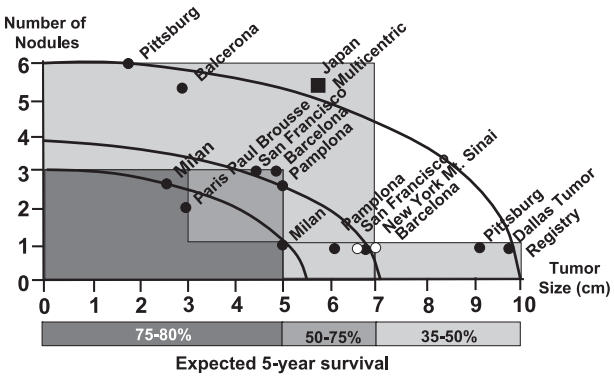
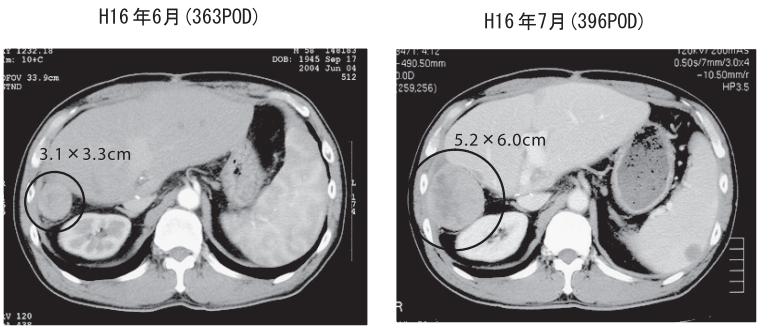


図８　腫瘍最大径と個数による生存率の予測．いわゆる“metro ticket”
各移植施設の成績をプロットしたもので，ミラノ基準から離れれば離れるほど成績が悪い．
Llovet JM, et al. Semin Liver Dis 2005；25：181-200 より引用．一部改変．



Doubling Time (DT) = 4.6日

図９　生体肝移植後に腹膜再発をきたした一例
Tumor doubling time 4.6 日と免疫抑制下で急速増大した.

績も落ちることを地下鉄に例えて示している.

６．今後の展開

図９は 56 才男性でミラノ基準外 HCC に対して生体肝移植を行った症例である．６ケ月後に腹膜再発したが，１ケ月間で腫瘍径が 3.1x3.3cm から 5.2x6.0cm（tumor doubling time=4.6 日）と急速に増大した．このように免疫抑制下においては，通常では考えられないようなスピードで腫瘍が増殖することがあり，移植前後で腫瘍のプロパティが変化している可能性が考えられる．これらの機序解明を目指して分子生物学的研究を進めているところである.

おわりに

HCC に対する肝移植医療の現状について概説した．これまで治療不可能とされていた HCC に対しても肝移植という新しい治療オプションが生まれ，根治させうることも可能になってきた．再発のリスクファクターも明らかになってきており，適切な症例を選択することで今後さらなる移植成績の改善が期待できる.

参　考　文　献

1】 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A and Gennari L : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med. 334 : 693-699, 1996.
2） Penn I : Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 110 : 726-734, 1991.
3） Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B and Selby R : Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann. Surg. 214 (3) : 221-228, 1991.
4】 Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T and Dennison A : Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann. Surg. 218 : 145-151, 1993.
5） Regalia E, Coppa J, Pulvirenti A, Romito R, Schiavo M, Burgoa L and Mazzaferro V : Liver Transplantation for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis-Analysis Our Exparience. Transplant. Proc. 25 : 1066-1067, 2001.
6） Yoo HY, Patt CH, Geschwind J-F and Thuluvath PJ : The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1987 and 2001 : 5-year survival has improved significantly with time. J. Clin. Oncol. 21 : 4329-4335, 2003.
7） http://www.optn.org/data
8】 Todo S, Furukawa H and Japanese Study Group on Organ Transplantation : Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma : experiencee in Japan. Ann. Surg. 240 : 451-461, 2004.

9】 Kudo M, Chung H and Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J. Gastroenterol. 38 : 207–215, 2003.

10） Wiesner R, Freeman R and Mulligan D : liver transplantation for hepatocellular carcinoma : the impact of the MELD allocation policy. Gastroenterology 127 : S261–S267, 2004.

11】 Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL and Roberts JP : Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 33 : 1394–403, 2001.

12） Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA and Iwatsuki S : Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive outcome?. Cancer 88 : 538–543, 2000.

13） Majno P and Mazzaferro V : Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria : question, answers and demands for a common language. Liver Tranplantation 12 : 896–898, 2006.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です.）