

Estimation of Indication for Living Donor Liver Transplantation in Patients with HCV and/or HBV Infection

井上, 佐和子

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

森園, 周祐

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

山下, 晋作

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

堀川, ゆき

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/6370>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 98 (7), pp.295-300, 2007-07-25. Fukuoka Medical Association

バージョン :

権利関係 :



原 著

ウイルス肝炎, 特に肝細胞癌合併症例に対する
生体肝移植適応評価の現況¹⁾九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野²⁾九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野³⁾九州医療センター消化器科井上佐和子¹⁾, 森園周祐¹⁾, 山下晋作¹⁾, 堀川ゆき¹⁾, 国府島庸之¹⁾,
宮城 譲¹⁾, 吉本剛志¹⁾, 古藤和浩¹⁾, 遠城寺宗近¹⁾, 高柳涼一¹⁾,
副島雄二²⁾, 武富紹信²⁾, 吉住朋晴²⁾, 前原喜彦²⁾, 中牟田 誠³⁾Estimation of Indication for Living Donor Liver
Transplantation in Patients with HCV and/or HBV InfectionSawako INOUE¹⁾, Shusuke MORIZONO¹⁾, Shinsaku YAMASHITA¹⁾, Yuki HORIKAWA¹⁾,
Motoyuki KOHJIMA¹⁾, Yuzuru MIYAGI¹⁾, Tsuyosi YOSHIMOTO¹⁾, Kazuhiro KOTOH¹⁾,
Munehika ENJOJI¹⁾, Ryoichi TAKAYANAGI¹⁾, Yuji SOEJIMA²⁾, Akinobu TAKETOMI²⁾,
Tomoharu YOSHIKUNI²⁾, Yoshihiko MAEHARA²⁾ and Makoto NAKAMUTA³⁾¹⁾ Department of Medicine and Bioregulatory Science,²⁾ Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan³⁾ Department of Gastroenterology, Kyushu Medical Center,
National Hospital Organization, Fukuoka, Japan

Abstract We evaluated 78 patients with chronic viral hepatitis for liver transplantation. 51 patients met our original criteria for liver transplantation, and 35 patients of them suffered from hepatocellular carcinoma (HCC). Patients with HCC were significantly older and showed higher prothrombin activity than those without HCC. Eighteen of 35 patients with HCC did not meet the Milan criteria, and they showed lower levels of total bilirubin, Child-Pugh score, and MELD score than those who met the criteria. These results indicate that acceptability for transplantation should be evaluated soon after the patients have become candidates for liver transplantation. In Japan, decompensated liver cirrhosis is a necessary condition for the application of public health insurance against liver transplantation and, in cases with HCC, it is necessary to meet the Milan criteria. Application to liver transplantation should also be considered based on HCC stage such as the UNOS scoring system.

Key words: liver transplantation, viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, Milan criteria

はじめに

本邦における成人に対する生体肝移植において

Corresponding author: Munehika ENJOJI
Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel: +81-92-642-5282, Fax: +81-92-642-5287
E-mail: enjoji@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

は, 2002年3月より進行性の胆汁うっ滞疾患である原発性胆汁性肝硬変症と原発性硬化性胆管炎が保険適用となり(保医第0808001号), 更に2004年1月より, それら以外のウイルス性肝硬変症を含む慢性肝不全に対しても保険適用となった(保医1215001号). しかしながら保険適用の記載に関しては, 「肝硬変(非代償性)」との漠然とした記載

があるのみであり、具体的な記載、例えば米国 (UNOS: United network for organ sharing) で使用されている肝不全進行度を示す MELD (Model for end-stage liver disease) score¹⁾ のようなものは存在しない。また、肝硬変症例の多くに肝細胞癌 (HCC: Hepatocellular carcinoma) が合併してくるが、現在の保険適用ではまず非代償性肝硬変の存在が必須であり、そのなかで HCC 合併の症例に関して、腫瘍径 5 cm 以下の単発症例あるいは腫瘍径 3 cm 以下かつ 3 個以下というミラノ基準²⁾ を満たす症例に限られている。

九州大学病院においては、保険非適用例も含めて、レシピエントの適応基準として以下の 4 項目をあげている。1) 不可逆的、進行性かつ致死的な肝疾患を有する。2) 肝移植以外に有効な治療法が現存しない。3) 肝移植の除外条件 (肝臓以外の悪性腫瘍、肝胆道系以外の活動性感染症、肝臓以外の主要臓器の高度に進行した不可逆的障害、精神病など術後療養に際して理解・協力が望めない場合、アルコールを含む薬物依存症) がない。4) 患者、提供者およびその家族が自ら希望している。さらに HCC 合併症例に関しては、肝外転移がなく大きな脈管 (門脈・肝静脈) に浸潤していないことを条件としており、腫瘍のサイズやその個数にはとくに制限を加えていない。このような適応基準を満たしているかどうかの判定は、肝移植小委員会にて審査され、承認を受けて実際の移植となる。

現在当院においては、急性・慢性を問わず、原則的に内科において術前評価・治療を行うチーム医療体制が確立している。第三内科においても、現在までに移植を念頭においた 170 名を超える急性・慢性肝疾患患者の入院評価・治療を行ってきた。なかでも慢性肝疾患症例は 120 名を超え、特に移植適応・保険適用が問題となるウイルス性肝疾患に基づく肝硬変および HCC 合併肝硬変症例は 78 名にのぼる。現在までこれらの症例に対して、移植適応の有無、保険適用の有無の判断を行ってきたが、現在の移植適応の問題点を明らかにするために、当科におけるウイルス性肝硬変および HCC 合併肝硬変に対する適応評価の現況を検討したので報告する。

対象と方法

2001 年 9 月より 2005 年 12 月までの間に、九州大学病院第三内科にウイルス肝炎を基礎疾患として有し、移植評価・治療を目的として入院した 78 名 (紹介元: 福岡市内 24 名, 福岡県 (福岡市外) 30 名, 佐賀県 8 名, 大分県 7 名, 鹿児島県 5 名, 長崎県 2 名, 熊本県 1 名, 兵庫県 1 名) を対象とした。B 型肝炎ウイルス (HBV: hepatitis B virus) 感染は 23 名, C 型肝炎ウイルス (HCV: hepatitis C virus) 感染は 53 名, HBV と HCV 両者の感染は 2 名であった。これらの患者は基本的に肝庇護療法および分岐鎖アミノ酸製剤等の補充療法を受けており、抗ウイルス療法としては B 型肝炎に対してラミブジンが 10 例に投与されていた。

HCC 非合併群と合併群、及びミラノ基準内群と逸脱群を比較検討する因子として、年齢、性、入院時の血液生化学検査値を選択した。血液生化学としては、血清アルブミン (Alb: albumin), 総ビリルビン (TB: total bilirubin), alanin aminotransferase (ALT), プロトロンビン時間 (PT: prothrombin time) を選択した。残存肝予備能の指標として Child-Pugh スコアおよび MELD スコアを、HCC 合併の場合その進行度の指標として TMN 分類³⁾ および JIS スコア⁴⁾ を用いた。HCC 合併症例に関しては、現存する HCC のサイズ (直径) および個数をコンピューター断層検査 (CT: computed tomography) の結果に基づいて検討した。背景因子は平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD) にて表記した。2 群間の比較は Welch の t 検定を用いた。

結 果

1. 全体としての移植評価後の経過 (Fig. 1)

移植評価を行った 78 症例のうち、当院の移植適応基準を満たしたものが 51 例 (65.4%) であり、適応なしが 23 例 (29.5%)、適応評価中および評価後肝移植小委員会の判定を待たず死亡したものが 4 例 (5.1%) であった。2005 年末の段階で適応ありと判断されたもののうち既に生体肝移植が施行されたものは 43 例であり、適切なドナーがいなかった為に脳死肝移植登録を行った症例が 6 例であった。また移植委員会には承認されたが移植前

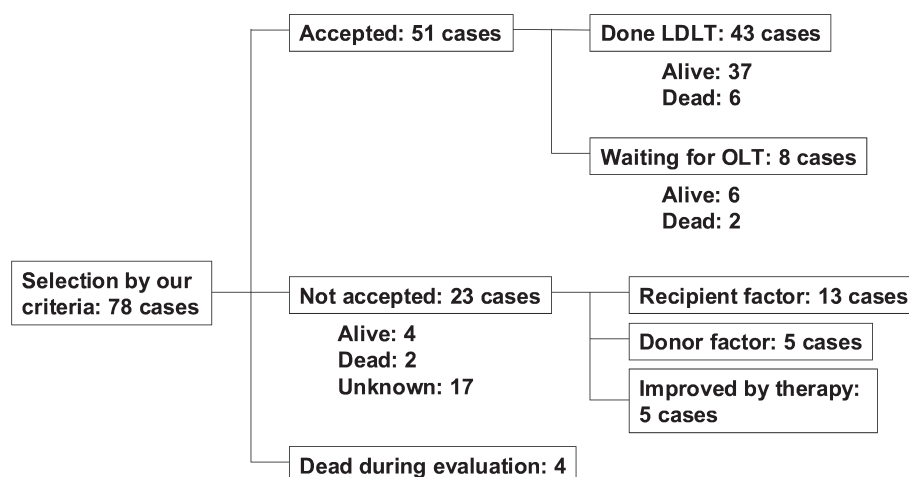


Fig. 1 Evaluation of candidates for living-donor liver transplantation (LDLT)

に死亡した例が2例あり、いずれも脳死肝移植登録症例であった。一方生体肝移植適応外となった23例の理由としては、レシピエントの問題によるものが13例(56.6%)、ドナーの問題によるものが5例(21.7%)、評価時に内科的治療により改善が期待できたものが5例(21.7%)であった。更にもその詳細を検討すると、レシピエントに問題がある場合は、HCCの門脈浸潤や肝外転移が認められたものが9例、乳癌合併1例、肺機能低下1例、全身状態不良1例、血液型不一致1例あった。ドナーの側では、3例で予想グラフト肝容量不足のため不適と判断され、1例で精神的に問題があり不適、1例では自らの意志により辞退となった。適応評価中および評価直後に死亡した4症例の死因は、全例が肝不全によるものであった。

2. 生体肝移植適応ウイルス肝炎関連症例における背景因子の検討

生体肝移植適応となったものが51例であり、その背景因子を検討した(Table 1)。男女比は32/19であり、平均年齢は 56.5 ± 8.3 歳であった。肝予備能の面より検討を行うと、Alb 3.0 ± 0.4 g/dl, TB 3.9 ± 6.3 mg/dl, PT $49.9 \pm 14.5\%$, Child-Pughスコア 9.5 ± 1.9 , MELDスコア 14.9 ± 4.9 であった。

次にHCC非合併群(n=16)と合併群(n=35)の背景因子を比較検討した(Table 2)。非合併群で年齢が有意に若く(非合併群 51.3 ± 9.3 vs 合併群 58.5 ± 6.7 , $p < 0.05$)、またPT活性が低値(非合併群 $43.2 \pm 12.0\%$ vs 合併群 $52.4 \pm$

14.4% , $p < 0.05$)であった。TB, Child-Pughスコア, MELDスコアにおいても非合併群が高い平均値を示したが、有意差は認めなかった。更にHCC合併例をミラノ基準内群(n=17)と逸脱群(n=18)において比較検討した(Table 3)。ミラノ基準内群では有意にTB値が高く(基準内群 3.6 ± 2.8 mg/dl vs 逸脱群 1.9 ± 0.9 mg/d,

Table 1 Baseline characterization of plausible recipients with viral hepatitis

n	51
Sex (male/female)	32/19
Age	56.5 ± 8.3
HBV/HCV/B+C	13/36/2
Alb (g/dL)	3.0 ± 0.4
TB (mg/dL)	3.9 ± 6.3
ALT (U/L)	42.8 ± 14.5
PT (%)	49.9 ± 14.5
Child-Pugh score	9.5 ± 1.9
MELD score	14.9 ± 4.9

MELD score = $0.957 \times \text{LN}(\text{serum creatinine}) + 0.378 \times \text{LN}(\text{TB}) + 1.12 \times \text{LN}(\text{INR}) + 0.643 \times 10$. (<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html>)

Table 2 Comparison between patients without HCC and with HCC

HCC	-	+
n	16	35
Sex (male/female)	12/4	20/15
Age*	51.3 ± 9.3	58.5 ± 6.7
HBV/HCV/B+C	6/9/1	7/27/1
Alb (g/dL)	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.4
TB (mg/dL)	6.3 ± 10.5	2.7 ± 2.2
ALT (U/L)	40.6 ± 24.1	43.5 ± 18.7
PT (%)*	43.2 ± 12.0	52.4 ± 14.4
Child-Pugh score	10.2 ± 1.9	9.3 ± 1.9
MELD score	16.8 ± 6.5	14.1 ± 3.7

* $p < 0.05$

Table 3 Background of the patients grouped by the Milan criteria

	within the Milan criteria	exceeded the Milan criteria
n	17	18
Sex (male/female)	8/9	12/6
Age	58.1 ± 7.6	58.8 ± 5.8
HBV/HCV/B+C	6/10/1	1/17/0
Alb (g/dL)	2.9 ± 0.3	3.1 ± 0.5
TB (mg/dL)*	3.6 ± 2.8	1.9 ± 0.9
ALT (U/L)	39.5 ± 13.9	47.4 ± 22.0
PT (%)	47.5 ± 13.8	57.0 ± 13.8
Child-Pugh score*	10.2 ± 1.6	8.4 ± 1.8
MELD score*	15.4 ± 4.1	12.8 ± 3.0
Period from onset of HCC (M)*	5.8 ± 5.5	16.1 ± 18.9
Number of HCC(1/2-3/≥4)	10/7/0	0/0/18
Max. size in diameter (mm)*	20.0 ± 10.4	25.9 ± 12.8
TMN score*	1.9 ± 0.7	2.6 ± 0.5
JIS score	2.5 ± 0.8	2.9 ± 0.9

* p<0.05

p<0.05), Child-Pugh スコアが高く (基準内群 10.2 ± 1.6 vs 逸脱群 8.4 ± 1.8, p<0.05), MELD スコアも高かった (基準内群 15.4 ± 4.1 vs 逸脱群 12.8 ± 3.0, p<0.05). Alb 値, PT 活性においても基準内群が平均値では低値であったが, 有意差は認めなかった. 年齢に関しては両群では全く差を認めなかった. HCC の性状に関してはその個数と最大腫瘍径において当然有意な差を認めたが, TMN 分類においても逸脱群が有意に進行していた. しかしながら, JIS スコアにおいては基準内が低値を示したが, 有意な差は認めなかった. なお基準内群において HCC 初発より移植評価までの期間は平均 5.8 ケ月であり, 逸脱群の 16.1 ケ月より有意に短かった.

考 察

今回の検討では, ウイルス性肝炎を基礎疾患に有す患者で, 肝移植を希望し術前の評価を行った 78 名を検討対象とした. これらの症例は, 外来初診時に明らかな脈管浸潤・遠隔転移などがない本施設の移植適応基準内と思われる症例であり, 逸脱例はすでに外来時点で除外されている. また, 適切なドナー候補がなく脳死肝移植登録を希望しないもの, 保険適用外 (ミラノ基準逸脱) で私費による生体肝移植を希望しないものも除外されている. このように外来診察時にある程度の選別がかかっているにも関わらず, 実際の入院精査の結果では 23 名 (29.5%) が適応外であり, その半数

以上がレシピエントの問題で, 10 例は HCC の脈管浸潤・遠隔転移や他の悪性腫瘍の合併であった. 従って移植を考慮した場合には, 早期に評価を行う必要性や, 肝硬変・HCC 症例の日常診療において患者サイドに移植という選択肢を早い段階から提示しておく必要があると考えられた. なお, 内科的治療により改善したため適応外と判断された 5 例は全例 HBV 肝硬変であり, ラミブジンによる治療を受けた症例であった. 従って HBV 肝硬変の場合, 特に HCC 非合併例の場合にはラミブジンの投与が重要と思われる.

肝予備能の側面から移植を考慮する場合には, 本邦における保険適用のように「非代償性肝硬変」が確かに一つの指標であるが, 日常診療においてはやや具体性に欠けるように思われる. 米国においては MELD スコアが移植優先度のひとつの指標として採用されているが, MELD スコアが 18 以上のもので肝移植による予後が良好であると報告されている⁵⁾. 今回の検討においても, HCC 非合併群においては MELD スコア 16.8 であり, 移植のタイミングを考慮する場合には一つの指標に成りうるものと考えられる. Child-Pugh 分類で言えば, HCC 非合併群では 10.2, 合併群では 9.3 であり, Child-Pugh class B の後半 (9 点以上) が移植に踏み切るひとつの目安と思われ, 患者サイドに移植の選択肢を提示する段階としては, 提示から移植までの期間を考慮すると, Child-Pugh class B に入った時点 (7 点以上) が妥当であるように思われる.

HCC 合併症例においては, 先述の肝予備能の面からの時期の考慮もさることながら, HCC の側面からの考慮, 特に予後面からの考慮が必要である. この際には JIS スコアがひとつの判断材料になるものと考えられる. JIS スコアは肝予備能 (Child-Pugh 分類) と HCC 進行度 (TMN 分類) の両因子を加味したスコアであり, それに基づき予後が検討されている⁴⁾. 報告によると JIS スコア 1 の 3 年生存率は約 80% であり, スコア 2 では約 60% である. 本施設による肝癌合併 (ミラノ基準逸脱を含む) 生体肝移植の 3 年生存率が 66.3% であることを考慮すると, JIS スコアが 2 以上のものが移植の対象となるものと考えられる. 実際に今回の検討においても, 移植適応症例の JIS スコアは 2 以上であった (Table 3). 従って具体的

Child-Pugh		TMN			
	I	II	III	IV	
C	2	3	4	5	
B	1	2	3	4	
A	0	1	2	3	

Fig. 2 Application of JIS scoring system for LDLT. Since prognosis in LDLT is better than that in JIS score of more than 2, patients with JIS score of more than 2 except TMN IV (indicated as gray area) is acceptable as candidates for LDLT. The prescription in Japanese health insurance narrows this indication (indicated as slashed area) because it can only cover cases with decompensated liver cirrhosis.

には、脈管浸潤がなく Child 分類 C の場合には TMN 分類 I~III が、Child 分類 B の場合には TMN 分類 II~III が、Child 分類 A の場合には TMN 分類 III が移植適応と考えられる (Fig. 2)。しかしながら本邦の保険適用を考えた場合には、それらの中で Child 分類 A は除かれ、ミラノ基準逸脱症例が除かれることになる (Fig. 2)。

本邦の保険適用においては非代償性肝硬変の存在が第一義的であり、そこに HCC が合併した場合にミラノ基準が適応されており、HCC のステージ (予後) からの配慮はなされていないのが現状である。今回の検討においても、移植適応ありと判断された HCC 合併例の半数がミラノ基準を逸脱していた。これらの症例は、ミラノ基準内の症例と比較して明らかに肝予備能が保たれており (Table 3)、また HCC 初発からの期間も長いことを考えると、HCC 治療の限界による移植適応の側面が想像される。米国脳死肝移植においてもミラノ基準は遵守されており、ステージ 1 (2 cm 以内かつ 1 個の HCC) の場合は算出された MELD スコアになるが、ステージ 2 (ステージ 1 以外でミラノ基準内) であれば自動的に MELD スコアは 24 と高得点が振り当てられており、HCC のステージからの配慮がなされている。本邦における現行の保険制度のもとでは、HCC 治療において、基礎疾患であるウイルス肝炎のステージ進行を加療により抑制することにより肝予

備能が保たれ代償性肝硬変にとどまり、結果的に保険適用外につながるという皮肉な結末を迎える可能性がある。また、非代償性肝硬変においては通常 HCC の治療は困難なことが多いが、保険適応のためにステージダウン (HCC の個数減少やサイズの縮小) を行うという無理な治療がなされる可能性がある。当施設でのミラノ基準内の生存率は 100% であり、確かに基準内が理想的であるが、ミラノ逸脱症例においても移植後の 3 年無再発生存率は 74% と良好な成績である⁶⁷⁾。更にミラノ逸脱症例においては腫瘍サイズ (最大径 5 cm 以上) が予後を規定しており、腫瘍個数には関係がないとの結果が報告されている⁷⁾。また、腫瘍マーカーである AFP および PIVKA-II の移植前値が、移植後の HCC 再発や予後に関連する因子として報告されており⁷⁸⁾、こちらも移植適応に利用できるかもしれない。本検討では、外来初診時にミラノ基準を逸脱して私費治療が困難であった症例は含まれていないが、実際にはそのような症例も少なからず存在する。また近年、米国以外ではミラノ基準を移植適応の基準としていないところも多く、今後本邦の移植保険適応におけるミラノ基準の必然性や HCC の側面からの保険適用の配慮が必要であると考えられる。

結 語

肝移植目的に適応評価を行ったウイルス性肝炎関連症例 78 例について検討した。移植適応と判断されたのは 51 例 (64.6%) であり、移植を考慮した場合には早期に評価をする必要があると考えられた。適応ありと判断されたもののうち HCC 合併症例は 35 例であり、さらに保険適用の基準のひとつであるミラノ基準逸脱例は 18 例であり、基準内例に比べて残存肝機能が保たれていた。現在の保険適用は非代償性肝硬変であり、HCC が存在する場合にはミラノ基準を満たす必要がある。移植を希望する症例にはミラノ逸脱群が少なからず存在し、また非代償性まで至っていないものも存在する。米国 UNOS に示されるように、HCC のステージを考慮した移植保険適用の配慮が必要と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M,

- Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464-470, 2001.
- 2) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693-699, 1996.
 - 3) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌取扱い規約第 4 版, pp 19, 金原出版, 東京, 2001.
 - 4) 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.
 - 5) Brown RS Jr: Hepatitis C and liver transplantation. *Nature* 436: 973-978, 2005.
 - 6) 武富紹信, 前原喜彦: 肝細胞癌に対する肝移植後の癌再発危険因子. *Medical Touroch* 2: 22-23, 2006.
 - 7) Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Aishima S, Terashi T, Shimada M and Maehara Y: Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 83: 893-899, 2007.
 - 8) Yang SH, Suh K-S, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Kim IH, Yi N-J and Lee KU: A revised scoring system utilizing serum alphafetoprotein levels to expand candidates for living donor transplantation in hepatocellular carcinoma. *Surgery* 141: 598-609, 2007.
(受付 2007-4-4)