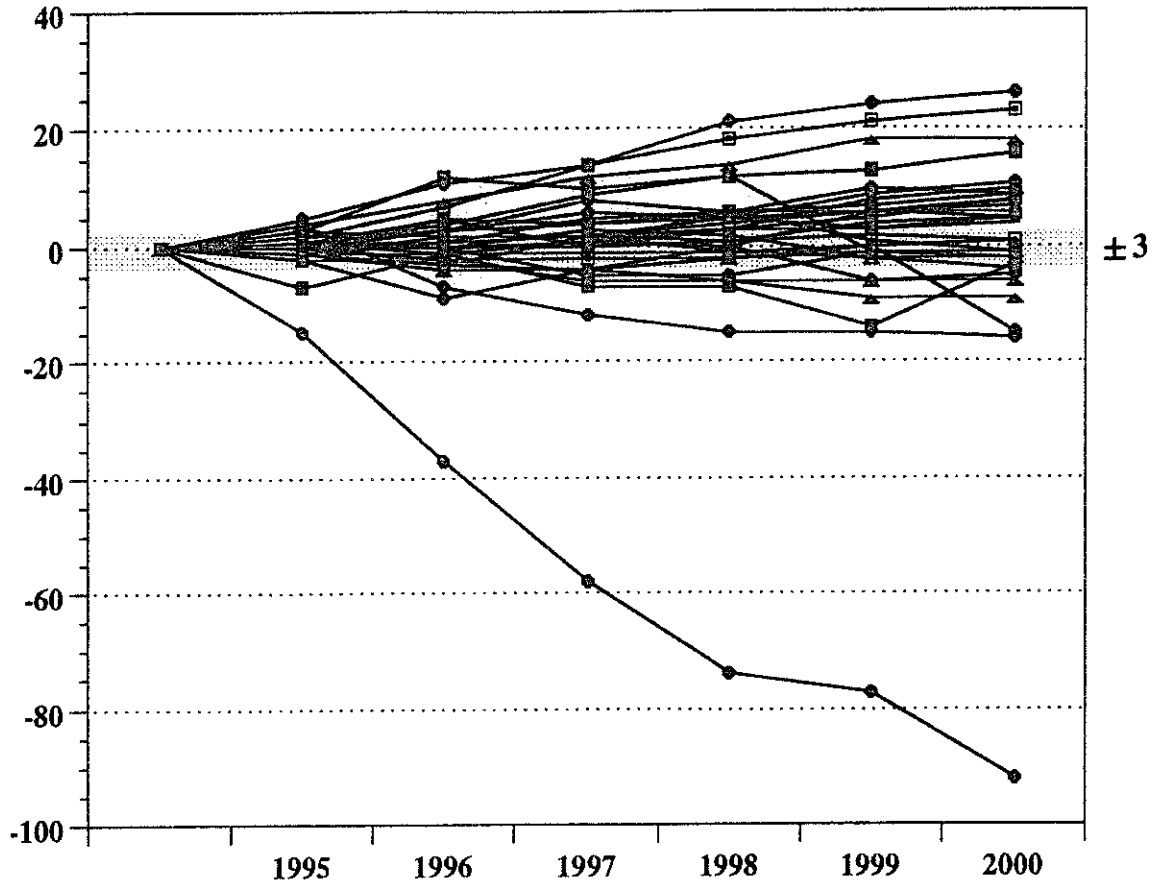


図3 都道府県別累積献腎移出入バランスの推移



分担研究課題 臓器移植新領域開発に関する研究

- 1) 成人肝移植の適応と成績向上に関する研究
- 2) 小腸移植の問題点に関する研究

分担研究者 藤堂 省 北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座教授
 研究協力者 安波 洋一 福岡大学医学部外科学第一講座助教授

研究要旨：成人肝移植の適応と成績向上を目的として我が国の肝臓病死の中で最も高頻度の肝細胞癌に対する生体肝移植症例の実際について検討した。1990年から2002年までに全国49施設で行われた生体肝移植2185症例中肝細胞癌症例は225例(10.3%)であった。そのうち25症例(11.1%)に肝細胞癌が再発し、内16例が死亡、他の9例が再発生存中である。再発と年齢、ウイルス、術前腫瘍マーカー、術前治療の有無、画像診断、手術法、摘出肝の病理、アジュバント療法、抗ウイルス療法等との関係について単変量及び多変量解析を行った。その結果、移植後肝癌再発に対するリスクファクターは単変量解析ではAFP値 ($p < 0.00001$)、門脈浸潤 ($p < 0.00001$)、術後全身化学療法の有無 ($p < 0.00001$)、肝静脈浸潤 ($p < 0.0001$) 腫瘍径 ($p < 0.001$)、両葉分布 ($p < 0.0087$) が又、多変量解析では腫瘍径、門脈浸潤、が指摘された。これらのリスクファクターは脳死臓器移植で既に報告されたものがほぼ同様であるが、今後の追跡及び症例の蓄積により従来の肝臓病治療のどの時期に生体肝移植を施行すべきかが明らかになるものと考えられた。

A. 研究目的

我が国の肝臓病死の主因を占めるB型・C型肝炎変換合併肝癌に対する肝移植は癌病巣と共に癌の発生母地である硬変肝も同時に治療しうることから理論的には最も良い治療法と考えられる。しかし1980年までに海外で行われた肝癌に対する脳死肝移植症例の解析から、1) 移植後に肝癌再発が高頻度に見られること 2) 肝外転移、リンパ節転移、大血管浸潤、腫瘍個数、腫瘍径などが肝癌再発のリスクファクターとなること、従って、3) 移植適応としてA.肝外・リンパ節転移が無いこと、B.大血管浸潤がないこと、C.単発の場合5cm以下多発の場合最大径3cm以下で3個以内のいわゆる milan criteria が提唱される。

本研究では我が国の肝臓病患者の多くが肝癌発生の high risk group として定期的にフォローされ、比較的早期に肝癌合併が診断され、種々の高度な内科的・外科的治療法が施行される。従って本研究は、一連の肝癌治療法の選択肢の一つとしての生体肝移植が、臨床経過中どの時期に施行することが有効であるかを明らかにするため、我が国の生体肝移植後肝癌再発症例の臨床病理学的特徴と、北大第一外科の肝切除・肝移植症例の micrometastasis と予後との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 我が国における肝癌症例に対する生体肝移植症例の分析：

1990年から2002年までに49施設で施行された生体肝移植2185例中肝癌症例225人について以下の検討を加えた。ウイルス、術前腫瘍マーカー、術前治療法、術前画像診断、手術法、摘出肝の病理学的所見、アジュバント療法、抗ウイルス療法、死亡原因を検討し、肝癌再発に対する種々の臨床病理学的所見との相関を(表1)、SPSSを用いた単変量解析及び多変量解析を行った。

表1. 肝癌リスクファクターの層別法

	negative	HBV	HCV	HBV/HCV	
ウイルス臨床病期	I	II	III		
AFP	20以下	20-200	200-1000	1000-10000	
PIVKA-II	0.1未満	0.1-0.3未満	0.3-0.5未満	0.5-1.0未満	1.0以上
L-3	不明	10未満	10以上		
CEA	不明	5以下	5以上		
化学療法	無	有			
PEIT	無	有			
TAE	無	有			
肝切除	無	有			
腫瘍局在	無	左葉	右葉	両葉	
腫瘍個数	0個	1個	2個	3個以上	
腫瘍径	2cm以下	2-5cm	5-10cm	10cm	
静脈浸潤	Vv0	Vv1	Vv2	Vv3	
門脈浸潤	Vp0	Vp1	Vp2	Vp3	
アジュバント	無	有			
抗HBV療法	無	免疫グロブリン	免疫グロブリン+アザチオプリン		
抗HCV療法	無	IFN	IFN+リビリン		

2) 教室における肝癌症例に対する肝切除及び生体肝移植症例での micrometastasis が予後に及ぼす影響：

α フェトプロテイン(AFP)mRNA をプライマーとし、これまでに行った初回肝切除70例と肝移植16例において micrometastasis と予後との関係について検討した。

尚、micrometastasis のための採血は北大倫理委員会で承認されたプロトコールに従って患者のインフォームドコンセントの本に行った。

C. 研究結果

1) 我が国における肝臓症例に対する生体肝移植症例の分析

1999年10月から2002年12月までに全国49施設において2185例の生体肝移植が行われそのうち肝臓症例は225症例(10.3%)であった(図1)。小児(平均年齢9歳、1から12歳)1134例中4例が肝臓症例であった。成人(平均年齢54歳、21から69歳)1051例中221例(21%)が肝臓症例であった。肝臓症例225症例中167例(74.2%)が生存しているが、再発が9例(5.4%)に見られた。他方死亡は58例(25.8%)で、その原因は感染22例(37.9%)、肝臓再発16例(27.6%)その他20例(34.5%)であった。肝臓再発と臨床病理学的所見との関係を検索した結果、単変量解析ではAFP値、門脈浸潤、術後全身化学療法の有無、肝静脈浸潤、腫瘍径両葉分布に差が認められた(表2)。摘出肝の門脈浸潤の有無ではVp0、98例中6例(6.1%)、Vp1、20例中4例(20%)、Vp2、5例中2例(40%)、vp3、3例中2例(57%)が2年以内に再発した。又、摘出肝腫瘍最大径では2cm以下の42例の場合、何等再発が無かったが2~5cm69例中11例(16%)、5~10cm8例中2例(25%)、10cm以上2例(50%)が再発した。多変量解析の結果、肝臓再発のリスクファクターとしてAFP、腫瘍径、門脈浸潤、肝静脈浸潤があげられた(表3)。milan criteriaに合致する症例は、無再発生存率(図2)、及び累積再発率(図3)の両方で、合致しない症例より良好な成績を示した。

図1 LDLTx for HCC in Japan

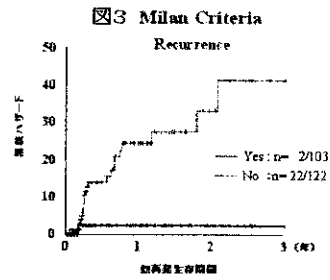
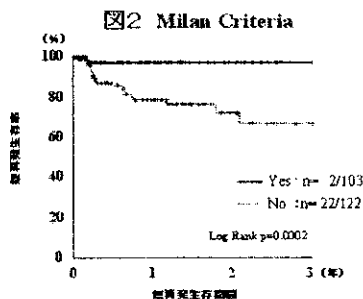
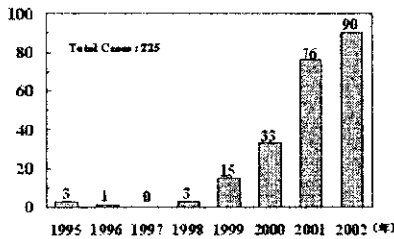


表2 肝臓再発のリスクファクター

ファクター	p < *
AFP	0.00001
門脈浸潤	0.00001
術後化学療法	0.00001
肝静脈浸潤	0.0001
腫瘍径	0.001
腫瘍局在	0.0087

* 単変量解析

表3 肝臓再発のリスクファクター

ファクター	p < *	数	(割合, %)
AFP	<0.0001	≤20	83 (4.48%)
		>20, ≤200	81 (6.74%)
		>200, ≤1,000	26 (3.115%)
		>1,000, ≤10,000	21 (9.429%)
腫瘍径	<0.003	≤2cm	73 (0.0%)
		>2, ≤5cm	120 (17.141%)
		>5, ≤10cm	16 (4.25%)
		>10cm	2 (1.50%)
門脈浸潤	<0.019	Vp0	164 (10.61%)
		Vp1	28 (4.143%)
		Vp2	9 (5.56%)
		Vp3	5 (2.40%)
肝静脈浸潤	<0.032	Vv0	189 (17.9%)
		Vv1	12 (3.25%)
		Vv2	1 (1.100%)

* 多変量解析

2) 教室における肝臓症例に対する手術例の検討

(1) 肝切除症例

2001年1月から2002年12月までの2年間で、北海道大学第一外科で109例の肝臓症例に対し肝切除が行われた。うち初回肝切除症例は全部で70例で、これら初回切除症例について肝切除直前に採取した骨髄中のAFPmRNAの定量的PCRによる陽性率と予後の関係を検討した。肝移植ドナー及び胃癌や乳癌などの肝臓以外の担癌患者の骨髄中AFPmRNA (n=50) は全例・陰性であった。70例の初回肝切除症例中、AFPmRNA陽性例は28例(40%)、陰性例は42例(60%)であった。陽性率と術前AFP値、腫瘍径、肉眼径、組織学的分化度、PMMステージ、肉眼的血管侵襲度、組織学的血管侵襲度、及び再発の有無との相関を検討した結果、組織学的分化度、血管侵襲度、

術後再発の3つのファクターと相関した。特に再発例は陰性例42例中5例(11.9%)に対し、陽性例は28例中12例(42.9%)と極めて高い相関を示した。

(2)肝移植症例

1997年6月から2002年12月までに16例の肝癌症例に対して肝移植が行われた(表4)。うち10例が生存し、5例が死亡した。死亡例5例のうち1例は、術前のmicrometastasisが陽性であった。この症例は、移植後AFPが急増し画像診断にて大動脈周囲リンパ節転移が明らかとなったため、術後3ヶ月目にリンパ節摘出術を行った。しかしその後強力な抗腫瘍剤治療にもかかわらず、肝・肺・脳に転移し術後11ヶ月目に癌死した。その他の死亡例4例(MOF、冠動脈破裂、心内膜炎、冠動脈血栓症)を含め現在生存中の10例はmicrometastasis陰性で肝癌再発は認められなかった。特記すべきは症例2で、腫瘍個数は20個以上で脳死肝移植非適応であったが、術前のmicrometastasisは陰性で、移植後3年を経過した現在でも再発は全くなく健在である。

表4. 肝癌症例に対する生体肝移植
69%無再発生存中、25%無再発死亡、6%再発死

症例	年/性	移植日	原病	Child-Pugh	Tumor Stage	TNM	MM*	転帰
1. K.Y.	55F	1998/3	HCV	C	I	T1 N0 M0	ND	死亡(4M無再発)
2. M.K.	54M	2000/3	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(-)	36M生存
3. F.A.	47F	2000/6	HBV	B	I	T1 N0 M0	(-)	33M生存
4. T.J.	60M	2001/4	HCV	C	I	T1 N0 M0	(-)	死亡(3M無再発)
5. Y.A.	59M	2001/2	HCV	B	IVA	T4 N0 M0	(-)	死亡(14M無再発)
6. H.M.	46M	2001/7	HBV	A	IVA	T4 N0 M0	(-)	20M生存
7. K.K.	37M	2001/7	HBV	C	II	T2 N0 M0	(-)	20M生存
8. S.S.	50M	2001/11	HCV	C	IVA	T4 N0 M0	(-)	16M生存
9. Y.Y.	55M	2001/12	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(+)	死亡(10M再発)
10. O.H.	54M	2001/12	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(-)	16M生存
11. M.K.	56M	2002/7	HBV	B	IVA	T3 N0 M0	(-)	死亡(4M無再発)
12. F.S.	58F	2002/8	HCV	C	I	T1 N0 M0	(-)	7M生存
13. A.H.	50M	2002/8	HBV	A	III	T3 N0 M0	(-)	7M生存
14. T.H.	52F	2002/9	HBV	A	IVA	T2 N0 M0	(-)	6M生存
15. Y.I.	45M	2002/10	HCV	C	III	T3 N0 M0	(-)	1M生存
16. Y.O.	39M	2003/3	HBV	A	IVA	T4 N0 M0	(-)	1M生存

D.考察

脳死肝移植では現在、1)リンパ節・肝癌転移がないこと、2)大血管浸潤がないこと、3)単発の場合は腫瘍径5cm以下、多発の場合は最大径3cm以下で3個以内の所謂milan criteriaが用いられている。milan criteriaは、肝癌末期に究極の救命法として肝移植を選択することが多い海外の脳死肝移植症例の経験を元に、いかにすれば移植後再発を最小限にできるかという考え方から作られた適応基準である。他方、脳死臓器提供があまり望めない我が国では生体肝移植が年々増加の一途をたどり、しかも近年成人症例に対しより安全に移植を行う方法論も確立されて来た。従って我が国の肝癌症例に対する生体肝移植は、

従来の内科的・外科的治療法と共に肝癌治療の選択肢も一つとして確立されるべきものと考えられる。これまでの行われた225例の肝癌に対する生体肝移植症例の分析の結果で臨床病理学的リスクファクターはAFP、門脈浸潤、術後全身化学療法の有無、腫瘍径等、昨年同様、脳死肝移植症例から得られるリスクファクターとほぼ同じの結果が得られた。これは、肝癌に対する生体肝移植を行った多くの施設が脳死肝移植適応に準じた治療方針を取っている為と考えられる。しかし個数は必ずしもリスクファクターにならないことが新たに判明した。

我々の施設では、肝癌に対する生体肝移植に関して以下の適応基準を提唱している。まず肝機能不全の程度から1)初診時Child-C、2)Child-A又はChild-Bで経過中の肝不全が進行したものを移植適応としている。他方腫瘍側因子からは1)肝外・リンパ節転移がないこと、2)大血管浸潤がないこと、は脳死肝移植と同じであるが、3)腫瘍径と腫瘍個数は考慮せずmicrometastasis陰性であること、更にa.肝外特にリンパ節転移についてはPETを施行し転移がないことを確認すること、b.術前にTAE(chemolipodolization)を施行すること、c.術前術後を通じて全身化学療法を継続することとしている。これらの治療方針に従ってこれまで16例の肝癌症例に対し生体肝移植を行った。これらの症例のうち、症例には脳死肝移植適応を逸脱して腫瘍個数が20個以上の症例であったが移植後3年を経過した現在分子生物学的にも画像診断上何等再発を認めていない。ところが、我々のcriteriaから逸脱したが社会的個人的要請により生体肝移植を行ったmicrometastasis陽性の1例(症例9)は、術後11ヶ月目に再発死亡した。

70例の初回肝癌切除症例の分析からも、micrometastasisと再発や血管浸潤、分化度などの相関が明らかにされ、今後症例の追加と経過観察が重要であると考えられた。

E.結論

我が国で施行された肝癌に対する生体肝移植225例の肝癌再発と臨床病理学的リスクファクターとの相関の解析からAFP、腫瘍径、門脈浸潤、肝静脈浸潤がリスクファクターとしてあげられた。これまで我々の施設で行った肝切除症例と生体肝移植16例の解析から、AFPmRNAをプライマーとした定量的PCRによるmicrometastasisの検出が、予後を判定する重要な検査手段であることが示唆された。今後もこれら症例の経過観察と更なる症例の蓄積が重要であると思われた。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

- 1)古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、神山俊哉、松下通明、藤堂省：特集「期待される移植・再生医療—現状と展望—」＜移植医療の現状と問題点＞肝臓移植 小児内科 34(1):57-62, 2002
- 2)Nakajima Y, Shimamura T, Kamiyama T, Matsushita M, Sato N, Todo S: Control of Intraoperative Bleeding During Liver Resection: Analysis of a Questionnaire Sent to 231 Japanese Hospitals, *Surgery Today* 32: 48-52, 2002
- 3)嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、蒲池浩文、萩原邦子、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省：特集わが国における肝移植の現状と展望 適応拡大への問題点と対策 劇症肝炎症例への移植 消化器外科 25(3):297-304, 2002 March.
- 4)神山俊哉、古川博之、藤堂省：肝臓手術 肝移植ドナー手術 消化器外科周術期管理のすべて 263-269, 2002 March.
- 5)嶋村剛、古川博之、藤堂省：肝臓手術 肝移植レシピエント手術 消化器外科周術期管理のすべて 270-278, 2002 March.
- 6)松下通明、神山俊哉、倉内宣明、中川隆公、蒲池浩文、古川博之、藤堂省：特集/肝離断法を考える I. 肝離断法の比較研究 4. 肝切離におけるハーモニックスカルペル vs CUSA, Water jet 外科 64(5), 2002 May.
- 7)藤堂省、古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己：肝移植治療法の進歩（第29回内科学の展望講演）日本内科学会雑誌 91Supplement: 43-50, 2002 March.
- 8)嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、工藤岳秋、下国達志、伊東東一、古川博之、藤堂省：ICUにおける脳死ドナー管理 *Organ Biology*9(1):21-32, 2002
- 9)嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、蒲池浩文、萩原邦子、神山俊哉、松下通明、古川博之、藤堂省：適応拡大への問題点と対策 劇症肝炎症例への移植 消化器外科25(3):297-304, 2002 March.
- 10)Ishikawa H, Jin MB, Ogata T, Taniguchi M, Suzuki T, Shimamura T, Magata S, Horiuchi H, Ogata K, Masuko H, Fujita M, Furukawa H, Todo S: Role of cyclic nucleotides in ischemia and reperfusion injury of canine livers, *Transplantation*

73(7): 1041-1048, 2002 April

- 11)Kamachi H, Matsushita M, Okubo H, Kawai T, Nishikawa K, Fujimoto T, Todo S: Rat small hepatocytes for liver support: growth and metabolic activities in culture, *J Artif Organs* 5: 24-29, 2002
- 12)Nakagawa T, Takahashi M, Ozaki T, Watanabe K, Todo S, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nakagawara A: Autoinhibitory regulation of p73 by Δ Np73 to modulate cell survival and death through a p73-specific target element within the Δ Np73 promoter, *Molecular and cellular biology* 22(8): 2575-2585, 2002 April.
- 13)藤堂省、古川博之、松下通明、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦：特集 生体肝移植の現状と展開 3. 適応 2) B型肝硬変・C型肝硬変・肝癌に対する肝移植 日本外科学会雑誌 103(5):408-413, 2002
- 14)Noto H, Matsushita M, Nishikawa M, Okubo H, Kamachi H, Nishikawa K, Fujimoto T, Todo S: Injuriousness of glycochenodeoxycholate and taurochenodeoxycholate to cultured hepatocytes, *J Artif Organs* 5:30-36, 2002
- 15)Nomura M, Yamashita K, Murakami M, Takehara M, Echizenya H, Sunahara M, Kitagawa N, Fujita M, Furukawa H, Uede T, Todo S: Induction of donor-specific tolerance by adenovirus mediated CD401g gene therapy in rat liver transplantation, *Transplantation* 73(9): 1403-1410, 2002 May
- 16)Nakanishi K, Sakamoto M, Yasuda J, Takamura M, Fujita N, Tsuruo T, Todo S: Critical Involvement of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway in Anchorage-independent Growth and Hematogeneous Intrahepatic Metastasis of Liver Cancer, *Cancer Research* 62: 2971-2975, 2002 May
- 17)Okubo H, Matsushita M, Kamachi H, Kawai T, Takahashi M, Fujimoto T, Nishikawa K, Todo S: A Novel Method for Faster Formation of Rat Liver Cell Spheroids, *Artificial Organs* 26(6): 497-505, 2002 August
- 18)Jin MB, Nakayama M, Ogata T, Fujita M, Mino K, Taniguchi M, Suzuki T, Shimamura T, Furukawa H, Todo S: A Novel Iefunomide derivative, FK778, for immunosuppression after kidney transplantation in dogs, *Surgery* 132(1): 72-79, 2002 August
- 19)嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、古川博之、藤堂省：肝移植 year note 2003 別冊 Selected Articles 239-250, 2002 June.
- 20)古川博之、藤堂省：異種臓器移植—Pro：異種移植は臓器不全を救えるか？— 血液・免疫・腫瘍 7(3):86-90, 2002 July

21) 嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦、古川博之、藤堂省：当科における脳死肝移植の経験 今日の移植 15(4):346-353, 2002 July
22) 藤堂省：移植 慢性肝不全患者の術前治療と移植のタイミング 肝疾患診療のコツと落とし穴 194-195, 2002 Oct.
23) 藤堂省：特集 1. 本庄一夫記念・肝臓シンポジウム 2. 肝細胞癌と肝移植 外科 64(11):1242-1250, 2002 Nov.
24) 神山俊哉、松下通明、倉内宣明、中川隆公、蒲池浩文、近藤正男、伊藤東一、緒方俊郎、西川真、藤堂省：高度進行切除不能肝細胞癌に対する UFT, 5-FU 動注化学療法 (PMC 変法) 癌と化学療法 29(13):2527-2531, 2002 Dec

2. 学会発表

1) 教育講演：「骨髄移植を用いた臓器移植における免疫寛容の誘導」、第 24 回日本造血細胞移植学会総会、札幌市、2001.12.20
2) 特別講演：『肝細胞癌に対する肝移植』、第 48 回徳島肝・胆・膵画像診断臨床病理カンファレンス、徳島市、2002.1.25
3) 講演：「肝細胞癌と肝移植」、第 11 回福岡大学第三内科消化器セミナー、福岡市、2002.1.30
4) 講演：特別企画 6 本庄一夫記念・肝臓シンポジウム「肝細胞癌と肝移植」、第 102 回日本外科学会定期学術集会、京都市、2002.4.13
5) 特別講演：「肝臓癌と肝移植」、第 1 回周術期管理セミナー—生体肝移植をめぐる—、名古屋市、2002.4.13
6) 特別講演：「肝臓癌の肝移植」、第 5 回肝臓再発予防研究会、豊中市、2002.5.10
7) 特別講演：「肝臓癌の肝移植」、肝がん撲滅運動学術講演会、札幌市、2002.5.24
8) Guest Speaker: "Technical aspects of LDLTx," "LDLTx for HCC," Loyola University School of Medicine, Chicago, USA, 2002.6.11
9) Invited Speaker: "Use of Marginal/Expanded Donor in Liver Transplantation," Satellite Symposium to the International Liver Transplantation Society Eighth Congress, Chicago, USA, 2002.6.13
10) Invited Speaker: "Technical pitfalls in adult LRD and Asian Registry", Adult to Adult Living Unrelated/Related Liver Transplantation, State-of-the-Art Symposia, XIX International Congress of the Transplantation Society, Fort Lauderdale, USA, 2002.8.27

11) 特別講演：「わが国の移植医療を考える」、第 40 回日本人工臓器学会大会、札幌市、2002.10.3
12) Invited Speaker: "Living-related Liver Transplantation," The 3rd Turkish National Transplantation Congress, Adana, Turkey, 2002.10.18
13) 特別講演：「肝細胞癌と肝移植」、第 5 回多摩外科がんフォーラム、東京都、2002.11.16
14) 特別講演「肝臓と肝移植」、第 80 回日本消化器病学会九州支部例会・第 74 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会、佐賀市、2002.11.29

H. 知的所有権の取得状況
なし

平成14年度(2003年3月)
厚生労働科学研究費補助金
「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」

発行

事務局 国立佐倉病院
〒285-8765
千葉県佐倉市江原台2-36-2
Tel 043-486-1151(代)

印刷所 有限会社プロジェクト・エム
〒260-0854
千葉県千葉市中央区長洲1-18-7
Tel 043-222-1620
