

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

平成 13 年度～平成 15 年度 総合研究報告書

主任研究者

順天堂大学医学部第二外科

川崎 誠 治

平成 16 年 4 月 10 日

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

平成 13 年度～平成 15 年度 総合研究報告書

主任研究者

順天堂大学医学部第二外科

川 崎 誠 治

平成 16 年 4 月 10 日

目 次

I.総括研究報告書(平成 15 年度)	・ ・ ・ ・ ・ 1
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究 順天堂大学医学部第二外科 川崎 誠治	
II.分担研究報告(平成 15 年度)	・ ・ ・ ・ ・ 6
1.肝臓癌に対する生体肝移植の適応とその有効性の検討 京都大学移植免疫医学講座 田中 紘一	・ ・ ・ ・ ・ 7
2.肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術の現状 信州大学医学部第二内科 清澤 研道	・ ・ ・ ・ ・ 12
3.肝がんに対する肝移植の有効性に関する検討 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科 門田 守人	・ ・ ・ ・ ・ 16
4. 肝癌に対する生体肝移植の適応 －AFPmRNA の有用性についての検討－ 北海道大学大学院医学系研究科 置換外科・再生医学講座 古川 博之	・ ・ ・ ・ ・ 20
5. 原発性肝癌に対する生体部分肝移植 東京大学肝胆膵外科, 人工臓器移植外科 菅原 寧彦	・ ・ ・ ・ ・ 24
6.日本における C 型肝炎移植の実態 信州大学医学部内科二 田中 榮司	・ ・ ・ ・ ・ 29
7.肝がんに対する生体肝移植適応基準に関する研究 信州大学医学部第一外科 橋倉 泰彦	・ ・ ・ ・ ・ 31
III. 総合研究報告書(平成 13 年度～15 年度)	・ ・ ・ ・ ・ 34
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究 順天堂大学医学部第二外科 川崎 誠治	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表(平成 13 年度～15 年度)	・ ・ ・ ・ ・ 38
V. 研究成果の刊行物・別刷(平成 15 年度)	・ ・ ・ ・ ・ 51

I. 総括研究報告書
(平成 15 年度)

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
総括研究報告書

主任研究者 川崎誠治 順天堂大学医学部第二外科 教授

研究要旨

肝がんに対する肝移植の適応基準の確立を目指し研究を実施した。ミラノ基準に合致した症例の再発率は低率であり、妥当な適応条件と考えられるが、一方でミラノ基準の逸脱が必ずしも適応除外とはならないものと考えられた。また移植後肝がん再発を予測するべく、血中、髄液中の AFP-mRNA の測定を行ったが、報告により見解の相違がみられ現時点では一定のコンセンサスは得られなかった。

A. 研究目的

本研究は、従来の治療法では救命し得なかった肝がん症例のなかで、肝移植（特に生体肝移植）という治療の適否を客観的に評価する基準を確立することを目的とするものである。肝がんに対する肝移植の最大の問題点は、術後における肝がん再発による生存率の低下であり、現在、肝がんに対する肝移植の適応としてミラノ基準（ ≤ 3 cm 以下なら 3 個まで、 ≤ 5 cm 以下なら単発）が一般的に受け入れられているが、欧米の脳死肝移植と違い、ドナーとレシピエントが個々に対応した生体肝移植の場合には、独自の適応基準の妥当性の検討が必要と考えられる。（1）各班員の施設における肝がんに対する生体肝移植実施例の術後再発率、生存率を確認し、さらにミラノ基準別の術後成績の妥当性を検討する。（2）術後肝がん再発を予測すべく、流血中の肝がん細胞の指標となり得る末梢血中 AFP mRNA を一部症例で測定し、これと再発の関係を見る。（3）再発症例の術前因子で再発に関与するものを検索する。（4）肝がん症例の大半に合併する C 型肝炎の移植後の予防、再発、治療につき検討する。（5）移植までの架橋治療としての肝がんに対するラジオ波焼灼療法を検討する。

B. 研究方法

（1）生体肝移植実施例の再発率・生存率（田中、門田、古川、菅原、橋倉）

京都大学 82 例、大阪大学 13 例、北海道大学は全国集計 225 例、東京大学 43 例、信州大学 19 例の肝がんに対する生体肝移植症例の累積生存率、再発率を検討した。さらにミラノ基準別による比較（田中、古川）も行った。

（2）骨髄・血中 AFP mRNA（門田、古川、菅原）

生体肝移植 33 例（門田、菅原）で末梢血中 AFP mRNA を、また 22 例（古川）で骨髄中 AFP mRNA を測定した。また肝がんに対する肝切除例 56 例を対象に骨髄中 AFP mRNA を測定し再発、予後との関係を比較した。

（3）再発因子の検討（田中、古川）

生体肝移植 82 例（田中）と全国アンケート調査による 225 例（古川）を対象に臨床病理学的因子について多変量解析を用いて再発因子を検討した。

（4）C 型肝炎再発予防（田中）

全国アンケート調査による C 型肝炎関連肝疾患に対する生体肝移植 218 例を対象に再発予防の有無による比較を行った。肝がん合併は 131 例（60%）であった。

（5）ラジオ波焼灼術の現状（清澤）

ラジオ波焼灼術(RFA)を施行された肝細胞癌 142 例（156 結節）を対象に、その肝障

害度別に治療成績を比較した。平均腫瘍径は23.6 mm、平均治療セッション1.0±0.2回、術後観察期間17.3±10.5月であった。

C. 研究結果

(1) 京都大学での incidental 9例を含む82例の3年生存率は66%であり移植後再発は9例に認められ3年累積再発率は18%であった。大阪大学では13例で生存率100%（観察期間2-29ヶ月）で、このうち3例で再発を認めた。全国集計の225例では生存160例、死亡65例であり、死亡例中、癌再発によるものは21例であった。東京大学の43例では5年生存率82%で再発は4例に認め、信州大学の19例では5年生存率74%で再発4例であった。ミラノ基準による再発率の比較では京都大学で適合38例の3年再発率8%、逸脱例で3年再発率33%であった。全国集計225例では適合例の累積再発率は2%、逸脱例の累積再発率は34%であった。

(2) 骨髄・血中 AFP mRNA

肝移植13例中、術前2例で末梢血中 AFP mRNA が陽性であり、このうち1例に再発が認められた。また無肝期の末梢血中11例のうち4例が陽性でこのうち2例に再発を認め、陰性であった無再発7例との間に有意差 ($p=0.039$) を認めた。肝切除56例を対象とした検討では22例で骨髄 AFP mRNA 陽性を示し、陽性例で再発率54%、陰性例で27%であった。肝移植では22例中1例で再発を認め、この1例のみが AFP mRNA 陽性であった。一方、肝移植例20例を対象とした血中 AFP mRNA の検討では術後陽転化を認めた1例では再発を認めず、逆に再発した2例は経過中一貫して陰性であった。

(3) 再発因子

82例の検討では術前 AFP400ng/ml 以上、腫瘍数4個以上、腫瘍径5cm以上、低分化型、vp(+) でそれぞれ有意差を認め、このうち多変量解析では腫瘍数4個以上、低分化型が独立した再発因子であった。全国集計の結果では術前 AFP、vp、vv、腫瘍径、術後化学療法、腫瘍数、腫瘍の配分、分化度で有意差を認め、多変量解析では術前 AFP、腫瘍径、vv、vp が再発因子であった。

(4) C型肝炎再発予防

218例中、HCV再感染95%、C型肝炎再発47%であり再発予防の有無で差は認められなかった。C型肝炎再発103例中、72例(70%)に抗ウイルス療法が施行されたが、治療完遂例は48例(67%)で、有効例は12例のみであった。

(5) ラジオ波焼灼術の現状

発熱、疼痛以外の合併症は1%、初発肝がんでは2年生存率87%であった。肝障害度による比較では Child A 症例の3年生存率79%に対し、Child C では62%と低下しており、また CLIP score、JIS score による比較でも肝障害度の進行とともに生存率の低下を認めた。

D. 考察

ミラノ基準適合例では、逸脱例に比し再発率は低率であり、予後良好な結果であり、肝がんに対する肝移植の予後を予測する上で一定の判断基準になる可能性が示唆された。しかしながら個々の症例においてはミラノ基準を逸脱した進行例であっても再発を認めない症例が少なくなく、ミラノ基準が一定の指標にはなるものの絶対的な肝移植の除外条件とはならないものと考えられた。この移植後再発を予測する新たな指標として AFP mRNA 測定の有用性が検討されたが、現時点では経過観察期間も短く、症例数も限られており、報告により見解の相違がみられ一定の評価には至っていない。移植後再発因子としては術前 AFP 値、腫瘍径、腫瘍数などが独立した因子として有用と考えられた。肝がん再発と並びグラフトロスの原因となる C 型肝炎の再発については再発予防の有無で再発に差はみられず、また再発後治療のコンプライアンスも低率であった。わが国では観察期間が短く再発後の予後は明確にされていないが、肝がんに対する移植成績に直結する重要な問題として肝炎再発対策が急務と考えられた。また RFA は肝機能の悪化とともに治療成績の低下を認めるものの、比較的安全に肝がんの局所コントロールが可能であり、肝移植までの架橋治療として有用であることが示唆された。

E. 結論

ミラノ基準を指標とした現在の適応は、再発率の低さ、長期予後から妥当な適応十分条件と考えられるが、ミラノ基準に合致しない症例であっても無再発例が少なくなく、ミラノ基準逸脱が必ずしも適応除外とはならないものと考えられた。また肝がんに対する予後向上のためには、今後、肝がんとともに肝炎再発の予防が重要な課題と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J of Hepatol*38:200-207,2003

Kawasaki S. Left lobe living donor liver transplantation: technical consideration. *Transplant Proc* 35:952,2003

Kobayashi S, Morita H, Asawa T, Takei Y, Hashimoto T, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S and Ikeda S. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation *J Protein Folding Disord* 10,17-24,2003

Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S.

Results of Surgical Resection for Patients With Hilar Bile Duct Cancer Application of Extended Hepatectomy After Biliary Drainage and Hemihepatic Portal Vein Embolization *Annals of Surgery* 238:1,2003

橋倉泰彦、池上俊彦、中澤勇一、蒲田浩一、川崎誠治. 肝静脈再建のテクニック: 左肝グラフトの肝静脈再建 *外科* 65 : 44-47,2003

池上俊彦、蒲田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、宮川眞一、川崎誠治. ドミノ肝移植 手術 57 : 253-260,2003

須郷広之、川崎誠治. 生体肝移植における保険診療の問題点. *今日の移植* 16 : 492-494,2003

須郷広之、川崎誠治. 生体肝移植の現状. *Medical Science Digest* 29:540-542,2003

板谷光慶、川崎誠治. 肝移植患者の栄養管理. *臨床看護* 30 : 85-91,2003

須郷広之、川崎誠治. 生体肝移植と倫理. *臨床検査* 47 : 1529-1531,2003

須郷広之、川崎誠治. ウイルス性肝炎に対する肝移植の適応と有用性. *Medical Practice* 21:473-477,2004

川崎誠治. 3 治療学: 肝移植. 杉本恒明 他総編集、内科学、朝倉書店、東京 pp289-292,2003

吉本次郎、川崎誠治. 肝移植後の凝血異常、高橋芳右 編、DIC: 病態解明と治療の最前線、鳥居薬品株式会社、東京 238-242,2003

2. 学会発表

特別講演: 肝がんに対する外科治療成績、川崎誠治. MR 肝臓造影剤「リゾビスト」学術講演会/2003.4.19/浜松. アクトシティ浜松

パネルディスカッション: 肝臓を守る- 食生活から治療法の選択まで. 川崎誠治. 医療ルネサンス東京フォーラム/2003.4.24/東京、よみうりホール

市民公開講座: 肝移植を見つめて. 治療の実際. 川崎誠治. 日本消化器病学会市民公開講座/2003.4.27/大宮、大宮ソニックシティホール

特別講演: 生体肝移植の現状- 特に肝細胞癌、劇症肝不全症例について. 川崎誠治. 第32回千駄木肝カンファレンス/2003.5.12/東京、日本医大

特別講演: 肝移植後の合併症. 川崎誠治. 第32回日本血管造影. IVR 学会総会/2003.5.16/神戸、神戸国際会議場

特別講演: 劇症肝炎に対する肝移. 川崎誠治. 第5回国際肝不全研究会/2003.5.24/徳島、グランドパレスホテル

特別講演：日本における肝移植の現状. 川崎誠治. 第 103 回日本外科学会定期学術集会/2003.6.6/札幌、ロイトン札幌

特別講演：肝移植の現状. 川崎誠治. 第 44 回千葉県外科医会/2003.10.4/千葉、千葉医療センター

パネルディスカッション：生体ドナーからの臓器提供. 川崎誠治、他 第 39 回移植学会総会/2003.10.27/大阪、大阪国際会議場

特別講演：肝移植の現状. 川崎誠治. 第 16 回県北肝胆膵研究会/2003.11.7/佐世保、佐世保医師会館

特別講演：肝移植の現状. 川崎誠治. 順天堂医学会/2003.11.15/東京、有山記念館

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

Ⅱ. 分担研究報告

(平成 15 年度)

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

肝臓癌に対する生体肝移植の適応とその有効性の検討

分担研究者 田中 紘一 京都大学移植免疫医学講座 教授

研究要旨 当施設で実施した肝細胞癌に対する生体肝移植の成績から 1)腫瘍の進行度から見た適応の拡大、2)他の治療法との比較における生体肝移植の実施時期、について検討した。1999年2月より2003年12月までに、82例の成人肝細胞癌症例に生体肝移植を行った。移植適応は、肝外病変がなく、肝静脈、門脈主要枝への浸潤・腫瘍栓がないこととし、腫瘍の数や大きさは考慮していない。全体の術後3年累積粗生存率は66%で、incidental tumorの9症例を除く進行度別生存率はstage I (n=10), II (n=27), III (n=35), IVA (n=1)でそれぞれ80, 74, 55, 100%で有意差は無かった。脳死肝移植の場合の適応となるミラノ基準(単発で5cm以下、または3個以内3cm以下)を満たす症例(38例)と基準を超える症例(35例)を比較すると、3年生存率は70% vs. 61% (n.s)、3年再発率は8% vs. 33% (p<0.05)であった。このことから、ミラノ基準を超えると移植後再発の危険性は増すが、現時点では生存率に差はなく、我々の現行の適応基準を継続することは許容されると考えている。また、JIS Score別に生存率を見ると、最も生存率の低いScore 3の群でも3年生存率62%であり、文献上の報告では肝移植以外の治療法を行った場合のScore 3以上の群では3年生存率40%以下となることより、これらを比較するとJIS Scoreが3以上に進行した症例では他の治療法よりも生体肝移植の方が良好な予後が望めると考えられる。

A. 研究目的

最近本邦でも成人に対する生体肝移植が広く行われるようになり、肝細胞癌に対しても生体肝移植が導入されている。しかし、その適応基準は各施設によって異なり、統一した見解が得られていない。生体肝移植では、特定の患者(レシピエント)に対する特定のドナーから肝臓が提供されるため、移植臓器の有効な配分という脳死移植の場合の前提にとらわれることがない。そのため、術後再発という観点から厳しく設定された「ミラノ基準」については、移植の有効性から見直すと適応拡大できる可能性がある。このような生体肝移植の特徴をふまえた上で、本邦での肝細胞癌治療における生体肝移植の役割を考える場合、次の2点を明らかにする必要がある。すなわち、(1)肝切除術や穿刺治療、TAEなど他の治療法との比較において、どのような病態(癌の進行度、患者の肝予備能)になった時点で肝移植の適応と考えるか、(2)移植後の再発のリスクからみてどの程

度の進行癌まで適応が拡大可能か、という命題である。これらについて、京都大学でのこれまでの移植成績をもとにして検討を試みた。

B. 研究方法

1999年2月より2003年12月までに、82例の成人肝細胞癌症例に生体肝移植を行った(incidental tumor 9例を含む)。肝細胞癌に対する移植適応は、肝外病変がなく、肝静脈、門脈主要枝への浸潤・腫瘍栓がないこととし、腫瘍の数や大きさは考慮していない。患者背景では、男女比が57:25、年齢が22-69歳(中央値54歳)で、HCVまたはHBV関連肝硬変の合併が71例に見られ、移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが13例、Bが31例、Cが38例であった。原発性肝癌取り扱い規約による術前の進行度分類ではStage I, II, III, IV-Aがそれぞれ10, 27, 35, 1例であった。また、術前画像診断では腫瘍が指摘されなかった、

または前治療によって腫瘍が完全にコントロールされていると診断されていた症例で、肝硬変を適応として移植を行ったところ摘出肝病理検査で viable な腫瘍が見つかった (incidental) 症例が 9 例含まれている。肝細胞癌が初発で肝移植が最初の治療であった症例は 22 例で、残 60 例 (73%) が移植前に他の治療を受けており、3 回以上の治療歴のある症例が半数以上を占めていた。移植後観察期間は 1-59 カ月 (中央値 28 カ月) である。

C. 研究結果

全 82 例の 3 年累積生存率は 66% で、癌を合併しない成人右葉肝移植症例 (3 年生存率 75%, n=194) と比べて有意差はないがやや低値であった。Incidental tumor を除く 73 例で術前診断において術前の癌の進行度別に 3 年生存率を見ると、Stage I, II, III でそれぞれ 80%, 74%, 55% であり、進行度が進むにつれて生存率が低下する傾向にあったが有意差は見られなかった。(例外的な Stage IV-A の 1 例は、現在無再発生存中である。) 術前診断でミラノ基準を満たす症例 (38 例) と基準を超える症例 (35 例) を比較すると (図 1)、3 年生存率はそれぞれ 70% と 61% であり、統計学的には有意差を認めなかった。

肝細胞癌患者の予後を規定する因子である癌の進行度と患者の肝機能 (Child-Pugh 分類) を組み合わせた scoring system として、最近 Kudo ら (J Gastroenterol 2003; 38: 207-215) が JIS (Japan Integrated Staging) Score を提唱している。彼らの検討では、肝切除、PEIT、RFA、TAE など移植以外の治療を受けた 722 人の肝細胞癌患者の予後を JIS Score で分けると、各群で生存率に有意差を認め階層化が可能であったと報告されている。そこで京大の移植症例についても各 score 別に移植後 3 年生存率を比較すると、JIS 0 (n=2) 100%、1 (n=6) 67%、2 (n=20) 62%、3 (n=32) 62%、4 (n=13) 75% であり、現時点では各群で有意差はなく、また score の進行に従って階層化し得なかった。一方、各種治療法の成績の比較または治療法の選択においてこの JIS Score の利用が試みられている。先の Kudo らの報告では移植以外の治療を受けた JIS 2 の患者の 3 年生存率が 69% で、JIS3、4、5 と進むと 40%、17%、

7% と予後が悪くなるが、生体肝移植では最も生存率の低い JIS 3 の群でも 3 年生存率は 62% であり、単純にこれと比較すると JIS Score が 3 以上の症例では生体肝移植の方が他の治療法に比べて良好な予後が期待できるのではないかと推測される。

移植後の肝細胞癌再発はこれまで 9 例に見られ、非癌死を打ちきりとした場合の全体の累積再発率は 3 年で 18% であった。最初に再発が発見された臓器は、肺が 3 例、移植肝が 2 例で、その他脳、副腎、横隔膜局所、腹部リンパ節であった。再発病巣に対して切除や化学療法、放射線療法など積極的に治療しているが、移植後 1 年以内に再発した 6 例はすべて癌死している。術前ミラノ基準を満たした群と超えた群で 3 年再発率を比較すると 8% vs 33% で有意差が見られた ($p < 0.05$)。ミラノ基準内で再発した 2 例はいずれも摘出病理所見では基準を超えていた。再発の危険因子の検討では、術前 AFP 値が 400ng/ml 以上、摘出標本での病理所見で腫瘍個数が 4 個以上、最大径が 5 cm 超、組織型が低分化、vp(+) などが単変量解析で有意な危険因子であった。これらを Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にかけると、個数 4 個以上 (risk ratio 11.494, $p = 0.026$) と組織型が低分化 (risk ratio 9.528, $p = 0.008$) が独立した再発危険因子と判断された。

D. 考察

これまでの京大での症例では移植後 60 日以内の死亡が 15 例に見られ、手術関連の合併症による術後死亡率の高さが重要な問題点である。今後は、手術手技や術後管理のさらなる改善を図ると同時に、術前リスクスコアの確立が重要と考えている。

手術関連死亡の危険性や生体ドナーのリスクなどを考慮すると、他の治療法の有効性がまだ期待できる段階で生体肝移植に踏み切るのはまだ早いと考えるのが一般的であろう。この点に関して今回の検討からは、少なくとも JIS Score が 3 以上に進行した症例に対して生体肝移植という選択肢を考慮することが妥当と思われる。また、進行癌に対する適応の拡大については、ミラノ基準を超えると移植後再発の危険性は増すが、現時点

では生存率に差はなく、筆者らの現行の基準を継続することは許容されるのではないかと考えている。ミラノ基準を超える進行肝細胞癌患者にとっても根治性が望める治療法として、生体肝移植の有効性を今後も検討していく必要がある。

E. 結論

ミラノ基準を超える進行肝細胞癌は、術後再発の危険性は高いが、生存率から見ると生体肝移植の適応と考えて良い。

IIS Score が3以上に進行した症例では他の治療法よりも生体肝移植の方が良好な予後が望める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Akira Katsurada, Hiroyuki Marusawa, Shinji Uemoto, Atsushi Kaburagi Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba. Circulating Antibody To Hepatitis B Core Antigen Does Not Always Reflect The Latent Hepatitis B Virus Infection In The Liver Tissue, Hepatology Reserch , 25, 105-114, 2003
- 2) M. Kido, Y. Ku, T. Fukumoto, M. Tomingo, T. Iwasaki, S. Ogata, M. Takenaga M. Takahashi, Y. Kuroda, S. Tahara, K. Tanaka, S. Hwang, And S. Lee. Significant Role Of Middle Hepatic Vein In Remnant Liver Regeneration Of Right- Lobe Living Donors, Transplantation, 75,9, 1598-1600, 2003
- 3) Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Hirohashi K Tanaka K, Changes In Portal Venous Pressure In The Early Phase After Living Donor Liver Transplantation: Pathogenesis And Clinical Implications, Transplantation , 75,8, 1313-7, 2003
- 4) Kasahara M, Kiuchi T, Haga H , Uemoto S, Uryuhara K, Fujimoto Y, Ogura Y Oike F, Yokoi A, Kaihara S, Egawa H, Tanaka K. Monosegmental Living Donor Liver Transplantation For Infantile Hepatic Hemangioendothelioma J Pediatr Surg, 38,7, 1108-1111, 2003
- 5) Koichi Tanaka. Progress And Future In Living Donor Liver Transplantatio. The Keio Journal Of Medicine 52,2, 73-79, 2003
- 6) Ronald W. Busuttil , Koichi Tanaka, The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation, Liver Transplantation, 9,7, 651-663, 2003
- 7) Takashi Ito, Tetsuya Kiuchi, Hiroto Egawa, Satoshi Kaihara, Fumitaka Oike Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa, Koichi Tanaka. Surgery-Related Morbidity In Living Donors Of Right lobe Liver Graft: Lessons From The First 200 Cases Transplantation 76,1, 158-163, 2003
- 8) Hidekazu Yamamoto, Yoji Maetani, Tetsuya Kiuchi, Takashi Ito, Satoshi Kaihara, Hiroto Egawa, Kyo Itoh, Yasuo Kamiyama, Koichi Tanaka. Background And Clinical Impact Of Tissue Congestion In Right- Lobe Livingdonor LiverGrafts:A Magnetic Resonance Imaging Study. Transplantation, 1,76, 164-169, 2003
- 9) Mikiko Ueda, Yonekawa Yukihide, Kohei Ogawa, Hironori Haga, Yasuhiro Ogura, Takashi Ito, Koichi Tanaka. A Case Of Inflammatory Pseudotumor Of The Liver Hilum Successfully Treated With Aggressive Hepatectomy. Journal Of Pediatric Surgery 38,11, 9-11, 2003

- 10) Hironori Haga, Hiroto Egawa, Tomoyuki Shirase, Aya Miyagawa, Takaki Sakurai, Sachiko Minamiguchi, Hirohiko Yamabe, Toshiaki Manabe Koichi Tanaka. Periportal Edema And Necrosis As Diagnostic Histologic Features Of Early Humoral Rejection In A B O-Incompatible Liver Transplantation. Liver Transplantation 10,1, 16-27 2004
- 11) Hiroshi Hisatsune, Shujiro Yazumi, Hiroto Egawa, Masanori Asada, Kazunori Hasegawa, Yuzo Kodama, Kazuichi Okazaki, Kyo Ito, Hiroshi Takakuwa Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba. Endoscopic Management Of Biliary Strictures After Duct-To-Duct Biliary Reconstruction In Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation. Transplantation 76,5, 810-815, 2003
- 12) Tetsuya Kiuchi, Koichi Tanaka, Takashi Ito, Fumitaka Oike, Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa. Small-For-Size Graft In Living Donor Liver Transplantation: How Far Should We Go? Liver Transplantation 9,9 suppl s29-s35, 2003
- 13) Yasuhiro Ogura, Satoshi Kaihara, Hironori Haga, Koichi Kozaki, Mikiko Ueda, Fumitaka Oike, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa, Koichi Tanaka, Outcomes For Pediatric Liver Retransplantation From Living Donors. Transplantation 76,6 943-948 2003
- 14) Yasuhisa Hosotani, Chiharu Kawanami, Kazunori Hasegawa, Toru Watanabe, Toshiyuki Ito, Fumitaka Oike, Satoshi Kaihara, Kazuichi Okazaki, Koichi Tanaka, Tsutomu Chiba. A Role Of Helicobacter Pylori Infection In The Development Of Duodenal Ulcer After Adult Living-Related Liver Transplantation. Transplantation 76,4, 702-704, 2003
- 15) Satohiro Masuda, Maki Goto, Tetsuya Kiuchi, Shinji Uemoto, Takaaki Kodawara, Hideyuki Saito, Koichi Tanaka, Ken-Ichi Inuui, Enhanced Expression Of Enterocyte P-Glycoprotein Depresses Cyclosporine Bioavailability In A Recipient Of Living Donor Liver Transplantation. Liver Transplantation 9,10, 1108-1113, 2003
- 2.学会発表
- 1) Mikiko Ueda, Kohei Ogawa, Hitoshi Kato, Koichi Tanaka. "Laparoscopic lateral segmentectomy in pediatric living related liver transplantation", 2nd Congress of the International Pediatric Transplant Association, Brazil, 4/5~9, 2003
- 2) Hiroto Egawa, How to manage A B O incompatibility 5th EUROPEAN Congress of the I. H. P. B. A. ISTANBUL, Turkey, 5/29,2003
- 3) Koichi Kozaki, Fumitaka Oike, Mikiko Ueda, Satoshi Kaihara, Takashi Ito, Yasuhiro Ogura, Yasuhiro Fujimoto, Kohei Ogawa, Hiroto Egawa, Koichi Tanaka, The Impact Of Pretransplant Renal Function On Outcome In Adults Patients After Living Donor Liver Transplantation, I L T S, SPAIN , 6/18~21, 2003
- 4) Yasuhiro Fujimoto, Kiuchi Tetsuya, Liver Donation: Surgical Techniques And Experience In Japan, Heidelberger ,Transplantation symposium 2003, Germany,6/27, 2003
- 5) Koichi Tanaka, "Evolution Of

- Living Liver Related
Transplantation In The
Management Of End Stage Liver
Disease", New Horizons In Liver
Transplantation, UK,9/18, 2003
- 6) Toshiyuki Hata, Fumitaka Oike,
Hiroto Egawa, Koichi Tanaka.
"Hepatic Arterial Infusion Therapy
Dramatically Improves Survival
Rate In Adult Liver Transplantation
Across A B O Blood-type Barrier"
New Horizons In Liver
Transplantation, UK,9/18, 2003
- 7) Koichi Tanaka, Overview Of
Experience: Kyoto University2003
Living Donor Liver Transplantation
Symposium, Japan ,10/12, 2003
- 8) Yasutsugu Takada, Koichi Tanaka,
Hepatic Vein Reconstruction In The
Right Lobe Graft 2003 Living Donor
Liver Transplantation Symposium,
Japan,10/12, 2003
- 9) Mureo Kasahara, Koichi Tanaka.
"Biliary Reconstruction Using Duct
Technique In Right Lobe L D L T"
2003 Living Donor Liver
Transplantation Symposium, Japan,
10/12, 2003
- 10) H. Haga, Histological Analysis Of
Failed Allografts Due To Chronic
Rejection With Or Without
Obliterative Arteriopathy The
4th Japan-Korea Transplantation
Forum , Japan, 10/28, 2003
- 11) Toshiyuki Hata, Fumitaka Oike,
Hiroto Egawa, Koichi Tanaka
"Hepatic Arterial Infusion Therapy
Dramatically Improves Survival
Rate In Adult Liver Transplantation
Across A B O Blood-Type Barrier"
E S O T 2003, Italy, 9/21~24,
2003
- 12) 田中紘一, 肝臓移植の現状と課題, 第
26回日本医学会総会,4/6, 2003
- 13) 田中紘一, 肝移植の現状と将来展望 "
第103回日本外科学会定期学術集
会 一科学性に基づく外科学の将来展
望一" 6/4~6, 2003
- 14) 小川晃平, 田中紘一,成人生体肝移植
患者の長期予後の検討,第58回日本
消化器外科学会総会, 7/17, 2003
- 15) 小倉靖弘, 高田泰次、羽賀博典、田中
紘一, 当科における成人生体肝再移植
の成績, 第58回日本消化器外科学会
総会,7/18, 2003
- 16) 高田泰次, 江川裕人、田中紘一, 進行
肝細胞癌に対する生体肝移植, DDW
第11回日本消化器関連学会週間,
10/15, 2003
- 17) 高田泰次, 上田幹子, 進行肝細胞癌治
療における生体肝移植の役割, 第35
回日本肝臓学会西部会, 11/28, 2003
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術の現状

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部第二内科 教授

研究要旨 肝がん症例の治療選択に関しては、背景にウイルス性肝炎が存在することより高頻度の再発、多中心発生、肝予備能の低下といった要素を考慮する必要があり、必ずしも肝切除が第一選択とはならない。1995年Rossiらに報告されて以来ラジオ波による肝細胞癌への治療開始された。この肝がんの内科的治療の新しい一つとしてラジオ波焼灼術(RFA)による治療が普及している。昨年まで新しい肝細胞癌の治療法であるRFAの、臨床的有用性を検討しRFA治療の現状を評価し、治療の安全性の確認・合併症・肝細胞癌の予後の改善の可能性について報告してきた。今回、更に症例を重ねるとともにRFA治療の肝傷害度別による予後を検討し、肝細胞癌の移植治療の架橋療法の可能性・肝細胞癌の移植治療の適応時期の判定について検討した。当科にてRFA治療を施行された142名156結節における実態および予後について評価した。施行症例の平均年齢は69.8歳(47-86)で、90%がHCV関連の慢性肝疾患であった。平均腫瘍径は23.6mm(8-45)。RFA治療による肝細胞癌の局所再発率は3%で、局所コントロールは良好と思われた。RFA治療後の3年生存率は肝傷害度良好例においては80%前後であった。RFA治療による予後は、他の治療と同等に肝傷害度と腫瘍因子に強く影響されていた。肝傷害度の強い症例の長期予後を改善するには、肝移植術の必要性が示唆された。CLIP scoreやJIS scoreによる肝傷害度と腫瘍進展の評価は、肝癌の移植治療の適応を判断するのに有用な因子と思われた。

A. 研究目的

肝細胞癌では肝切除が必ずしも第一選択とはならない。治療法を選択する上で、肝予備能を温存することも考慮しなければならない。現在、肝細胞癌の治療に求められていることは、肝予備能を維持し、より確実に治療し、患者のQOLを向上させることである。ラジオ波焼灼療法(RFA)は病巣に電極を挿入し、その先端の非絶縁部から大腿部に置いた対極板に向けて約460KHzのラジオ波を放出することにより電極の周囲の組織を誘電加熱し、同部を壊死に至らせる治療法である。肝癌に対する局所療法としてはエタノールの注入療法(PEIT)が一般的に行われてきた。これに替わる治療として、1997年頃よりマイクロ波凝固療法(PMCT)が実施されるようになってきたが、本療法は凝固範囲を変化させることができないことや、PEITにくらべ胆管傷害が強いなどの欠点があり、適応症例に制限があった。しかし、RFAではこれからの問題が解消され、以下の特徴により肝癌

の局所療法として最も優れた治療法になる可能性がある。

そこで、これまで新しい肝細胞癌の治療法であるRFAの、臨床的有用性を検討しRFA治療の現状を評価してきた

- 一治療の安全性の確認。合併症。
- 一肝細胞癌の予後の改善の可能性。

今回、更に症例を重ねるとともにRFA治療の肝傷害度別による予後を検討し、肝細胞癌の移植治療の架橋療法の可能性や肝細胞癌の移植治療の適応時期の判定についての評価の参考とした。

B. 研究方法

対象 当科にて2000年6月から2003年12月までの期間に当科にて内科的治療を施行された肝細胞癌患者はのべ587名である。このうち以下に述べる治療適応基準をみたし、RFA治療を施行された142名156結節(表1)における実態および予後について評価した。

RFA 治療適応とした患者は肝腫瘍が超音波診断装置で明確に描出できる症例で腫瘍が3cm 以内、3 個以下である症例とした。但し、以下の症例は適応から除外した。

- (1) 抹消血血小板数 5 万/ μ 以下ないしプロトロンビン時間 40% 以下で穿刺に際して出血の危険がある症例
 - (2) 穿刺経路に感染巣や主要な脈管等の存在する症例
 - (3) 肝表面に腹水の存在する症例
 - (4) 重篤な合併症(心、腎、呼吸不全、敗血症)を伴う症例
 - (5) その他、主治医が不適切と判断した症例
- 以上の症例において施行し、以下の項目につき検討した。

(表 1)

RFA 治療例の臨床基本事項		
項目	n=107 (mean \pm SD)	(range)
診断時年齢	69.7 \pm 8.2	(47~86)
性別 (M:F)	81:26	
HBV/HCV/MBNC	10/93/4	
Child A/B/C	62/27/18	
腫瘍径 (mm)	22.7 \pm 7.3	(8~45)
肝切除歴	49 (46%)	
Plt (万/ μ l)	11.5 \pm 5.5	(3.3~29.7)
Alb (g/dl)	3.7 \pm 0.4	(2.7~4.9)
T.Bil (mg/dl)	1.1 \pm 0.6	(0.4~4.1)
PT (%)	87.2 \pm 17.4	(37~133)
AFP (ng/ml)	139 \pm 408	(1.8~3616)
PIVKA II (mAU/ml)	145 \pm 504	(1.0~3450)

解析1) 上記142症例での実態、合併症につき評価した。

解析2) 上記142症例の予後を肝傷害度別に分類し、比較検討した。(Child-Pugh分類: A,

B, C、CLIP score: 0~6、JIS score: 0~5)

(倫理面への配慮)すべての対象患者に対して十分な術前の治療に対する説明が行われた。そして各々の患者について RFA 治療についての承諾・同意を書面にて得た。

C. 研究結果

施行症例の平均年齢は 69.8 歳(47-86)で、男性 106 例女性 36 例で 90%が HCV 関連の慢性肝疾患であった。44 例が初発例で 98 例が再発症例で、59 例に肝切除歴があった。RFA 治療を施行した肝細胞癌の肝内占拠部位は肝両葉のすべての領域に渡っていたが、S8,S5 を中心とした前区域に多く 40%を占めて

いた。平均腫瘍径は 23.6mm(8-45)であった。平均治療セッション数は 1.0 \pm 0.2 回(1-2)で、平均必要入院日数は 6.3 \pm 0.6 日(5-17)でともにこれまでの局所治療に比較して少なかった。

RFA 治療における発熱・疼痛以外の合併症の発現率は 1%であり、生命に関わる合併症は認めなかった。また、合併症による入院期間の延長症例も認めなかった。

術後平均観察期間は 17.3 \pm 10.5 月(1.5-43.3)で、RFA 治療による肝細胞癌の局所再発率は 3%であった。局所コントロールは良好であると思われた。(表 2)

(表 2)

RFA治療による成績

	RFA (n=142)	(range)
平均腫瘍径(mm)	23.6 \pm 8.1	(8~45)
治療セッション数(回)	1.0 \pm 0.2	(1~2)
必要入院数(日)	6.3 \pm 0.6	(5~17)
合併症による入院延長	0	
鎮痛剤追加	106	(72%)
3日以上発熱	30	(21%)
術後平均観察期間(月)	17.3 \pm 10.5	(1.5~43.3)
人工胸水	7	
局所再発	4	(3%)
合併症	1	(1%)
腹腔内出血	0	
皮膚熱傷	1	
感染症	0	
その他	0	

初発の肝細胞癌の RFA 治療による 2 年生存率は 87% であった。Child 分類別での RFA 治療後の予後比較によると、RFA 治療による肝細胞癌の予後は、Child A 症例の術後 3 年での累積生存率は 79%であるのに対し Child C は 62%と他の治療と同等に肝予備能に強く影響されていた。Child A 症例の死亡原因では、HCC によるものを認めたが、肝不全死は認められず 50%は多疾患死であった。(表 3)

(表 3)

Child-Pugh分類による予後比較

Child-Pugh	A(n=66)	B(n=48)	C(n=28)
follow up period (months)	16.3 \pm 10.4 2.6-43.3	16.3 \pm 11.6 1.5-42.6	15.8 \pm 9.1 1.9-34.8
Survival rate (12 months)	95%	91%	69%
(Kaplan-Meier) (24 months)	84%	80%	62%
(36 months)	79%	71%	62%
Death Case	8 (12%)	6 (13%)	9 (32%)
Hepatic failure	0	1 (2%)	6 (21%)
HCC	4 (6%)	2 (4%)	1 (4%)
Varix rupture	0	1 (2%)	1 (4%)
other disease	4 (6%)	2 (4%)	1 (4%)
Liver transplantation	0	0 (待機例 1)	0 (待機例 1)

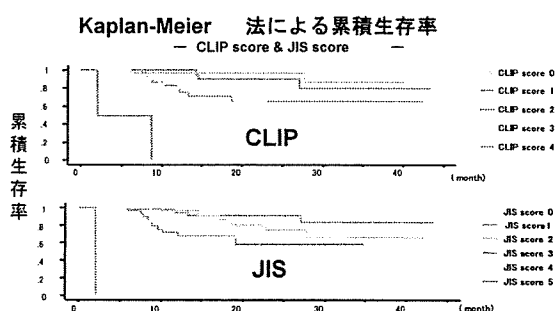
CLIP scoreやJIS scoreによる肝傷害度と腫瘍進展の評価分類による累積生存率の比較では、いずれもscoreが高くなるにつれ生存率も低下した。また両scoreともに0, 1は3年生存率は80% 前後であった。両scoreは、いずれも肝癌の移植治療の適応を判断するのに有用な因子と思われた。(図1)

D. 考察

今回の検討において RFA 治療は、これまで内科的治療として肝細胞癌に対して有効とされてきた肝動脈塞栓術や、PEIT や MRCT による局所療法と比較しても特に局所制御率は良好と判断され、外科的切除に匹敵する予後が得られることが示された。また、従来の局所療法の約 1/3 の穿刺回数で腫瘍を壊死に至らせることが可能であり、少ないセッション数と治療に際しての在院日数の短縮により結果的には、患者の QOL を改善させると思われた。

RFA 治療の手法は PEIT など従来の局所療法と同様であり、これまでの局所療法の経験が豊富である施設であれば、技術的には問題ないと考えられた。また、合併症も従来の局所療法と同等またはそれ以下の頻度と思われ、また、重篤な合併症がみられておらず、安全性にも優れていた。

(図 1)



肝細胞癌患者は増加の一途である。再発率が低く、入院期間が短くて済む本療法は、社会的ニーズに合致するものと考えられる。

RFA治療後の長期予後成績は、まだ評価できないが肝傷害度が良好の症例においては3年生存率は80% 前後であった。また、RFA治療による肝細胞癌の予後は、他の治療と同等に肝傷害度と腫瘍因子に強く影響されていた。肝傷害度の強い症例の長期予後を改善するに

は、肝移植術の必要性が示唆された。そこで、CLIP scoreやJIS scoreによる肝傷害度と腫瘍進展の評価は、肝癌の移植治療の適応を判断するのに有用な因子と思われた。

E. 結論

RFA 治療は、良好な局所コントロールと肝癌患者の QOL の改善を認め、肝細胞癌患者の予後改善と、肝移植治療の架橋治療になりうる可能性が示唆された。

肝傷害度の強い症例やCLIP およびJIS score の高い症例の長期予後改善には肝移植を視野に入れる必要性があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M; Japanese Liver Transplantation Society. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):687-90.
- 2) Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, Kimura T, Yamaura T, Orii K, Sun X, Yagi S, Maki N, Kiyosawa K. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat*. 2003 Jul;10(4):324-30.
- 3) Yamaura T, Tanaka E, Matsumoto A, Rokuhara A, Orii K, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Kiyosawa K. A case-control study for early prediction of hepatitis B e antigen seroconversion by hepatitis B virus DNA levels and mutations in the precore region and core promoter. *J Med Virol*. 2003 Aug;70(4):545-52.
- 4) Tanaka N, Kiyosawa K. Development of hepatocellular carcinoma after

- longterm sustained complete response to interferon therapy: what is the mechanism? J Gastroenterol. 2003;38(4):417-9..
- 5) Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. Tissue Antigens. 2003 Feb;61(2):159-65.
- 6) Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N. New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. J Clin Microbiol. 2003 May;41(5):1901-6.
- 7) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. J Viral Hepat. 2004 Mar;11(2):148-156.
- 8) 清澤研道. C型肝炎:ウイルス・病態・診断・治療(解説) Annual Review 消化器 2003 戸田剛太郎編、東京、中外医学社、東京 pp254-257
- 9) 清澤研道、田中栄司 ウイルス肝炎術後再発＝予防と治療＝今日の移植 2003;16:473-478.
- 10) 清澤研道、田中栄司、松本晶博、熊田博光、小俣政男 Lamivudine 治療は B 型肝炎の自然経過を修飾するか、犬山シンポジウム記録刊行会編 第24回犬山シンポジウム・B 型 C 型肝炎の病態と治療、アークメディア、東京 3-9
- 11) 一條哲也、清澤研道、治療の最前線・肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 信州医学雑誌, 52(1):47-48,2004
- 2.学会発表
- 1) 沖山洋、一條哲也、清澤研道 ラジオ波焼灼後、肝内転移を来し急速に進行した 1 例 第12回東京肝癌局所治療研究会、2003 年 10 月 5 日
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

肝がんに対する肝移植の有効性に対する検討

分担研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科 教授
共同研究者 梅下浩司、堂野恵三、丸橋 繁 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科

研究要旨

肝細胞癌は本邦の肝移植において最も重要な対象疾患の一つである。近年成人間生体部分肝移植が普及したのに伴い肝細胞癌に対する肝移植が急増している。しかしながら、いわゆるミラノ基準を超える肝癌では、肝移植後の肝癌再発の可能性が高くなることが知られている。したがって、肝癌に対する肝移植では癌の再発予防と再発予測が重要である。本研究では当科で行われた肝癌に対する肝移植 13 例について、その成績を臨床病理学および分子生物学的に検討し、また再発予防および再発予測の有用性を解析した。肝癌再発予防としては術前 TAE などによる肝癌のコントロールと術後インターフェロン・5FU 併用化学療法を行った。肝癌の再発は 3 例に認められたがいずれも肝外再発であった。再発予測としては末梢血 AFP mRNA の定量を行い、肝癌再発との関連を認め、その有用性が示唆された。ミラノ基準を超える肝癌でも症例によっては肝移植の術後成績は良好なものがあり、今後肝癌再発予防、再発予測を応用することにより更なる成績の向上が期待できると考えられる。

A. 研究目的

肝細胞癌は本邦の肝移植において最も重要な対象疾患の一つである。いわゆるミラノ基準を超える肝癌では、肝移植後の肝癌再発の可能性が高くなることが知られており、肝癌に対する肝移植では癌の再発予防と再発予測が重要である。本研究の目的はインターフェロン・5FU を用いた再発予防と末梢血 AFP mRNA 測定を用いた再発予測を含め、当科における肝癌に対する肝移植症例を詳細に解析し、肝細胞癌に対する肝移植の有効性を検討することにある。

B. 研究方法

当科で 1999 年より 2003 年 12 月までに肝細胞癌に対し肝移植を行った 13 例における成績を、臨床病理学的、また末梢血 AFP mRNA 測定を用い分子生物学的に解析した。末梢血 AFP mRNA は術前、術中、術後早期および肝癌再発が疑われたときに 1 ヶ月ごとに行った。また、肝癌に対する

アジュバントとして、術中無肝期アドリアシン 10mg/body の投与と、ミラノ基準を超える症例に対しては術後肝機能が落ち着いた時点でインターフェロン・5FU を 4 週間投与した。

C. 研究結果

大阪大学での肝細胞癌に対する肝移植は 2001 年に 1 例、2002 年に 7 例、2003 年に 5 例で合計 13 例であった。同時期に行われた 35 例の成人間生体部分肝移植の生存率は 3 年で約 80% であるが、肝細胞癌症例に限ると 100% 生存している (観察期間 2 ~ 29 ヶ月)。13 例中ミラノ基準合致症例は 3 例で、10 例はミラノ基準を超えていた。CLIP スコアは 0 が 1 例、1 が 5 例、2 が 1 例、3 が 5 例、4 が 1 例であり、MELD スコアは 7 から 30 (中央値 13) であった。初期の術中術後化学療法はばらつきがあるものの後半は B. で示したアジュバント治療を行った。再発は 13 例中 3 例に認めら

れいずれもミラノ基準を超えた症例であった。転移形態は肺多発転移 1 例、骨多発転移 1 例、腹膜再発 1 例といずれも肝外病変であった。

末梢血 AFP mRNA 測定では、術前陽性であったのは 13 例中 2 例でこのうち 1 例が再発している。術中無肝期に測定した 11 例では、陽性であったのは 4 例でこのうち 2 例が再発を認め、陰性であった 7 例は全例肝癌再発を認めなかった (P=0.039)。

術後再発の 3 例中 2 例は画像診断より先に末梢血の AFP 値が上昇した一方で末梢血 AFP mRNA はそのうち 1 例のみで陽性で他の 1 例は高 AFP 血症にもかかわらず経過を通じて陰性であった。

D. 考察

肝細胞癌に対する肝移植ではミラノ基準合致症例では非肝癌症例と同様の成績が得られるが、ミラノ基準を超える症例では肝癌の再発が予後を大きく左右する。したがって、肝癌に対する肝移植において重要な点は肝癌再発予防と再発予測である。肝癌再発予防として現在確立した方法はない。移植後の肝癌再発は肺や移植肝に再発することから、我々は原発性肝癌の治療として有効であるインターフェロン・5FU を用い、ミラノ基準を超える症例に対して術後アジュバントとして使用した。13 例のうち再発はミラノ基準を超える 3 例でいずれも肝外再発であった。インターフェロン・5FU は肝外病変に対しては有効性が低いため移植肝に再発が認められなかったことはインターフェロン・5FU が有効であった可能性を示唆するものである。

末梢血 AFP mRNA はミラノ基準を超える症例における肝移植適応基準となる可能性が報告されており、現在注目されている。無肝期の末梢血 AFP mRNA の陽性と移植後肝癌再発の間に有意な関連を認めた。一方で術前や術直後の末梢血 AFP mRNA と術後肝癌再発との関連は認められなかった。

今回の解析では 13 例と限られた症例を対象にしていること、観察期間が 2~29 ヶ月 (中央値 12 ヶ月) と短い。今後症例

数を増やし観察期間を延ばすことが必要である。

E. 結論

肝細胞癌に対する肝移植は非肝細胞癌症例に対するものと同様に良好な成績であることが確認された。ミラノ基準内の症例では肝癌再発の確率は低くミラノ基準を超える症例では肝癌再発がみられた。肝癌再発予防としてインターフェロン・5FU が有効である可能性、および肝癌再発予測として末梢血 AFP mRNA の定量が有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 永野浩昭、左近賢人、門田守人：肝細胞癌の治療方針. コンセンサス癌治療 2(3), 140-143, 2003.
- 2) 永野浩昭、左近賢人、門田守人：肝細胞癌の治療方針(2) 外科の立場から. コンセンサス癌治療 2(3), 140-143, 2003.
- 3) 門田守人：移植医療から見た癌治療のパラダイムシフト. 癌の臨床 49(6), 495-501, 2003.
- 4) Umeshita K., (Fujiwara K.), (Kiyosawa K.), (Makuuchi M.), (Satomi S.), (Sugimachi K.), (Tanaka K.), Monden M.: Operative morbidity of living liver donors in Japan. The Lancet 362, 687-690, 2003.
- 5) 丸橋 繁、堂野恵三、門田守人：ウイルス性肝硬変に対する生体肝移植. 手術 57(3), 269-274, 2003
- 6) 丸橋 繁、左近賢人、宮本敦史、永野浩昭、門田守人：Stage IV 肝癌に対する治療. 外科治療 89(2), 176-180, 2003.

2. 学会発表

- 1) 門田守人：肝癌に対する IFN 併用化学