

図 21.10 肝硬変患者の造影 CT。腹水(A)、不規則な表面の小さな肝臓(L)、肥大した尾状葉(c)、門脈本幹閉存(p)、脾腫(S)が観察される

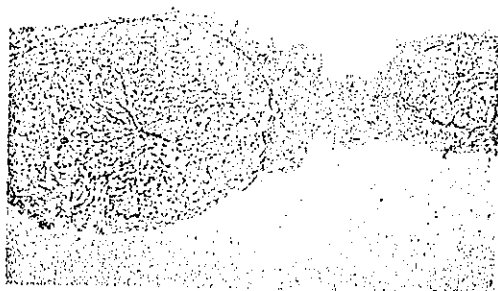


図 21.11 肝硬変の肝生検像。組織は小さいが結節形成が膠原線維に囲まれるように見られる(鍍銀染色, × 40)

表 21.2 生検の結合組織コラーゲン染色

型	部位	染色法
I	門脈域, 中間域, 広域癒痕	van Gieson
II	類洞(elastic tissue)	エラスチン
III	レチクリン線維(類洞, 門脈域)	鍍銀
IV	基底膜	PAS

超音波検査の診断感度は 87%, 肝生検は 62%とされているので[27], 肝生検前に必ず超音波検査を行うべきであるといわれている[71]。超音波検査であるいは臨床的に肝硬変が疑われた場合には, 少なくとも 2カ所から肝生検を行うべきである。もし, この肝生検組織が肝硬変を呈さない場合で, 組織が細かく断片化された状態や, 線維化や構築が改変されていたりした状況を見る場合は, 超音波検査の所見と合わせて肝硬変と診断しても差し支えない[71]。

#### 機能的評価

肝不全は黄疸や腹水(第 9 章), 脳症(第 7 章), 低アルブミン血症, ビタミン K によって改善しないプロトロンビンの低下などから評価される。

門脈圧亢進症(第 10 章)は脾腫, 食道静脈瘤で示されるほか, 門脈圧を測定する新たな方法もある。

進展度は臨床的, 生化学的, 組織学的観察でモニタ

し, 進行, 改善, 不変に分類される。

### 臨床的肝硬変 (表 21.3 ●)

肝硬変は特異な原因を除けば 2 つの病態を示し, 1 つは肝細胞機能不全(第 6, 7, 9 章)であり, もう 1 つは門脈圧亢進症(第 10 章)である。予後と治療はこの 2 つの病態の程度による。臨床的な用語では, “代償性”と“非代償性”というタイプに分けられる。さらに, 肝硬変はそのいずれのタイプでも同様な臨床病理学的な関連事象を有している。

ある種の類似性があっても臨床像と病理像を関連づけることは困難である。ヨーロッパやアメリカではアルコール性肝硬変, B 型, C 型慢性肝炎と原因不明の肝硬変が主流である。一方, 開発途上国では B 型, C 型肝炎ウイルスによる肝硬変がその多くの要因である。年齢や性差はそれぞれ肝硬変のタイプで異なっている。

肝硬変の進行した状況はどの肝硬変でも同様である。もちろん, 原因の特定は重要で, それぞれ予後や特別な治療法の選択に深く関与している。例えばアルコール性肝硬変であれば禁酒を, ヘモクロマトーシスであれば瀉血を, 自己免疫肝炎であればプレドニゾン投与を考慮すべきとなる(表 21.1 ●参照)。最後に, 世界の異なった地域の肝硬変の比較は, 肝不全と門脈圧亢進症の基本的パターンが同じであっても, 別の病因を考慮すべきである。

#### 臨床病理学的関連事象

1 栄養: 蛋白, カロリーの栄養不良は慢性肝障害によくみられる合併症で, 代償性肝硬変の 20%にみられ, 重症肝障害の 60%に認められる[44, 66]。その要因は多種多様である。蛋白やエネルギー産生食物の不適切な摂取と静止時エネルギー消費 resting energy expenditure (REE)の増加が関与しているものと推測される。肝硬変患者では健常人と食物の選択は変わらないが, 味覚, 臭覚の鋭敏性が損なわれている[48]。さらに, 食物摂取の減少は液性因子, 例えば高インスリン血症のようなものが関係していると思われる[69]。歯科, 口腔領域の病気は肝硬変自体よりも貧弱な口腔衛生や歯科予防を反映している。

いくつかの REE 測定方法が存在している, 例えば皮下組織の厚さなどの臨床所見で構成する組み合わせスコアなどである。しかしながら, どの方法を用いるべきかのコンセンサスは得られていない[66]。間接的カロリー測定は, 公式を使う際の測定誤差を減じるために推薦されるもので, 例えば正常ボランティアの REE 値  $21.9 \pm 2.9$  に比して肝硬変患者では  $23.2 \pm 3.8$  kcal/kg/24 時間である[49]。C 型慢性肝炎患者がインターフェロン加療を受けてエネルギー消費が正常に復した例もある[65]。

表 21.3 肝硬変患者における一般的調査項目(表 10.1 も参照)

職業, 年齢, 性別, 居住地
<b>臨床歴</b>
疲労, 体重減少
食欲不振, 鼓腸性消化不良
腹痛
黄疸, 尿と便の色
下肢または腹部の腫脹
出血一鼻, 歯肉, 皮膚, 消化管
性欲の消失
既往: 黄疸, 肝炎, 薬剤服用歴, 輸血症
生活習慣: アルコール消費
家族歴
<b>診察</b>
栄養状態, 熱, 肝性口臭, 黄疸, 色素沈着, 紫斑病, ばち状指, 蒼白化爪, くも状血管腫, 手掌紅斑, 女性化乳房, 精巣萎縮, 体毛分布, 耳下腺腫脹, Dupuytren 拘縮, 血圧
腹部: 腹水, 腹壁静脈怒張, 肝腫大, 脾腫
末梢浮腫
神経学的変化: 精神作用, 昏迷, 羽ばたき振戦
<b>検査</b>
<b>血液検査</b>
ヘモグロビン, 白血球数, 血小板数, プロトロンビン時間(INR)
<b>血清生化学検査</b>
ビリルビン, トランスアミナーゼ, アルカリホスファターゼ, $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ, アルブミンとグロブリン, 免疫グロブリン
<b>腹水があれば</b>
血清ナトリウム, カリウム, 重炭酸イオン, 塩化物, 尿素とクレアチニンレベル
体重変化
24 時間尿量とナトリウム排出
<b>血清免疫検査</b>
平滑筋, ミトコンドリア抗体と核抗体
B 型肝炎抗原(HBsAg), HCV 抗体(他の肝炎マーカーは第 17, 18 章参照)
$\alpha$ -フェトプロテイン
<b>内視鏡検査</b>
肝の CT 検査, 超音波検査
血液凝固の場合, 肝針生検
ニューロパシー変化があれば脳波検査

脂肪蓄積と筋肉の量が多く肝硬変患者で減少し, それらは特にアルコール性肝硬変や Child 分類 grade C の非代償性肝硬変で顕著である(表 10.4 ●参照)[32]。アルコール性肝硬変は筋肉萎縮が認められ, それは重症肝障害よりむしろ重症な栄養障害に伴うものである[5]。筋肉の萎縮は筋肉の蛋白合成能の減弱に関連している[53]。

肝硬変の予後は栄養状態に深く関わっている[44]。吸収障害による栄養障害は食道静脈瘤患者の最初の破裂と生存率に関わる独立予測因子として挙げられる。増加する REE が持続する場合は肝移植後の栄養不良と関連するものととらえられている[54]。

2 眼症状: 眼瞼収縮と遅延は正常コントロールと比較すると肝硬変患者できわめて多くに認められる[78]。甲状腺の病気の証拠はない。血中のフリーのサイロキシンは増加していない。

3 一部のアルコール性肝硬変の患者では唾液腺腫大と Dupuytren 拘縮を認める。

4 ばち状指と肥厚性骨関節症状は肝硬変にみられ, 特に胆汁性肝硬変で認められる。この原因は血小板の凝縮によるもので, 肺の動静脈シャントを経て末梢に行き, 毛細血管を塞栓して PDGF を放出する[20]。

5 筋肉痙攣は肝疾患のない患者に比して肝硬変の患者に頻繁に認められる。これは腹水と平均血圧の低さと血漿レニン活性によるとされている[6]。経口剤のキニーネエステルが功を奏し, 1 週間に 1 回ぐらいのヒトアルブミンの点滴も循環血漿量を増やす意味で有効とされている[6]。

6 脂肪便はアルコール性肝硬変や膵炎がなくてもよくみられる。これは肝臓でつくられる胆汁酸塩排泄の減少によると考えられている(図 13.11 ●参照)。

7 脾腫と腹壁静脈怒張は門脈圧亢進症によるものと考えられている。

8 腹膜ヘルニアは腹水があるときによくみられる。生命の危険があるか, 肝硬変がよく代償されていない限り治療すべきではない。

9 胃腸症: 食道静脈瘤は内視鏡で観察される。消化性潰瘍は 324 名の肝硬変患者の 11 % に認められたという報告があり[75], B 型肝硬変でよりその頻度は高率である。70 % は無症状である。十二指腸潰瘍の方が胃潰瘍より頻度は高い。抗体の検索に基づく, ヘリコバクター・ピロリ菌の罹患率は肝疾患のない患者に比して肝硬変の患者に高率に認められる(76 % 対 42 %)[76]。これは肝硬変の重症度と無関係で, さらに消化性潰瘍の進展とも関連性がないようである。

小腸内での細菌過増殖がアルコール性肝硬変患者の 30 % にみられる。そしてこれは腹水のない患者より腹水のある患者のほうがより高頻度である(37 % 対 5 %)[52]。これは高齢,  $H_2$  ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬投与と関係する。呼気中水素ガス試験は小腸液の細菌学的培養の結果とあまり関連しない[8]。シサプリドによる実験的小腸運動の増加は小腸細菌フローラを減じ, 腸管壁を透過する細菌の移動を減らす働きがあるようである[61]。

10 原発性肝癌は胆汁性肝硬変やうっ血性肝硬変を除くすべての肝硬変で多く発生し, そのリスクは 60 倍以上である[77]。肝以外の発癌のリスクが上昇することも報告されているが, これはアルコールや喫煙などの他の要因が関連しているためと思われる[77]。肝硬変に転移性肝癌の発生は少なく, それは肝硬変の場合に肝外悪性腫瘍の頻度が少ないことも関係している。しかしながら, 肝硬変を呈する悪性腫瘍群と肝硬



変を伴わない悪性腫瘍群とを比較すると肝臓への転移率は両群間で差がなかった。

11 胆石症：男性の18.5%，女性の31.2%に通常色素胆石を主とする胆石症の合併を慢性の肝疾患で認める[73]。これは一般人の4～5倍の頻度である。この胆石症は生存率には関与しない[23]。胆汁酸塩と非抱合型ビリルビン比の低下と高度な胆汁抱合型ビリルビンが色素性胆石形成に重要な要因である[4]。臨床的に強い適応がなければ、あるいは肝移植が差し迫っているのであれば、外科的手術は手術のリスクがあるので避けるべきである。

12 反復性慢性膵炎や膵内石灰化はアルコール性肝硬変でしばしば認められる。

13 心血管系：肝硬変患者は他と比較して冠動脈や大動脈アテローム形成は起こしにくい。剖検材料の検索では、肝硬変でない人と比較して肝硬変患者では、冠動脈の病気の併発が1/4程度である。肝硬変では心拍出量と心拍数は増加するが、同時に全身の末梢抵抗が減じ、血圧も低くなる。内臓動脈の血管拡張性と損なわれた自律神経の活性が重要な役割を演じている[33, 79]。心臓の副交感神経の機能異常はカプトプリルで回復する。このことはアンジオテンシンⅡの中心的働きによる神経調節機構の欠落による[21]。心電図におけるQ-T間隔の延長はよくみられる[11]。血管拡張は多くの因子により生じる。例えばカテコラミンに対する反応低下、一酸化窒素の血管内産生増加[51]、循環しているアドレノモジュリンの高値[22, 38]、カルシトニン遺伝子関連ペプチド[28]などである。血管緊張が低下しているのは、循環血漿量の全身あるいは腎臓への鈍い反応によると考えられている。

肝硬変に伴う心筋障害は、異常な心臓の収縮、特に薬理学的、生理学的ストレスによる[56]。心筋のβアドレナリン受容体性細胞内調節機構の減少が重要で、これらはアデニルシクラーゼにおける黄痘抑制効果や心筋細胞膜に含まれている脂質の変化によるものである[45, 46]。左心室の壁は肥大する[68]。循環している心臓由来のトロポニンⅠが心筋障害に関与するかもしれない[62]。心筋障害は無症候性であるが、肝移植後は症候性になることもある[43]。

14 呼吸器系：低酸素血症は肝肺症候群によるものであろう。右心不全は門脈肺高血圧症による(第6章)[40]。α<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠損症は小児肝疾患の原因となることがあり、成人になると肺気腫と無症候性の肝硬変に至る(第25章)。無気肺は腹水の横隔膜を介した水胸症によるものである。

15 腎：腎臓内の循環動態の変化、特に皮質から血流が流出する再分布などがすべての肝硬変で見られる。これが肝腎症候群の前段階である(第9章)。低血圧やショックがあると真の腎不全に陥る。

糸球体の変化はメサンギウム領域の肥厚と毛細血管

腔の減少や壁の希薄化を含む(硬変糸球体硬化症、訳注：日本では肝性糸球体硬化症 hepatic glomerulosclerosis と呼称されている)。IgAの沈着が最も多く認められる(図21.12\*) [58, 60]。この変化は特にアルコール性肝硬変の際によく認められる。この変化は通常潜在性であるが、時に増殖性変化を合併して糸球体腎症の臨床症状として蛋白尿などの症状を呈することがある。慢性C型肝炎はクリオグロブリン血症と膜性増殖性糸球体腎炎を合併する[34]。

16 感染症：細菌感染は頻繁に観察される。それは免疫学的防御機構の低下と網内系の貪食細胞機能活性の低下によるとされている。菌血症、肺炎、尿路感染症は通常よく観察される。腹水患者は特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP) になりやすい(第9章)。そしてその頻度は腹水のある入院患者の10～20%と考えられている[57]。SBPが存在しない患者でも胸水が存在している場合、特発性細菌性膿胸を引き起こす可能性がある[82]。肝硬変患者の発熱を伴う昏睡は、細菌性髄膜炎を考慮すべきである[64]。Staphylococcus aureus の鼻汁内含有は肝硬変患者で増加傾向にある[16]。

敗血症は、説明のつかない発熱や病態の悪化などを肝硬変患者で認めた際に常に考慮すべきである。培養のための適切な検体を採取した後、広域スペクトルの抗生物質をエンピリカルに投与することが必要であることが多い。消化管出血後の敗血症のリスクはChild分類 grade A/B よりCの肝硬変に多くみられる(53%対18%)。シプロフロキサシンやオーグメンチンの予防的投与は、Child分類 grade C 肝硬変の敗血症の合併を抑制する(13%) [63]。

また、結核の再興がみられ、結核性腹膜炎は現在でも遭遇するが疑われにくい。

17 薬物代謝障害：薬剤の排泄機構の低下により薬物効果が増加する[29]。その理由として、1つは酵素活性より肝細胞の数が少なくなることと[50]、シャント形成により肝臓に有効血流が入らないことである。

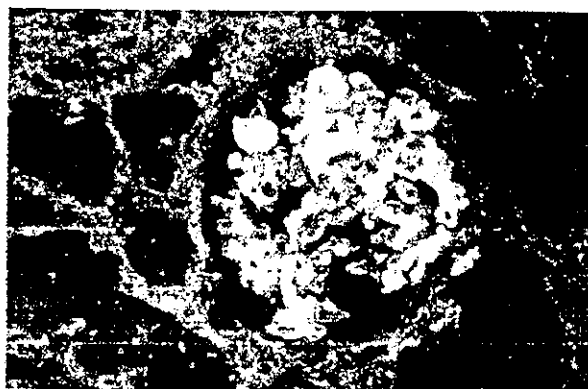


図21.12 IgA腎症：腎生検は肝硬変の糸球体にIgAの沈着を示す。肝硬変はアルコール性でクレアチニンクリアランスは20 mL/分で蛋白尿がある(FITC 標抗ヒトIgAによる免疫染色)

経口剤の投与後の肝臓での高濃度の除去率(最初の通過)を用いた治療効果の予想は患者それぞれいろいろな程度の肝内、肝外シャントを形成しているために困難である。肝硬変における低除去薬剤の臨床効果は肝細胞機能に左右され、それゆえに予想は容易である。いずれにせよ、肝障害が高度な場合には総薬物投与量を抑制せざるをえない。

肝硬変患者における吸収、組織内分布、蛋白結合、胆汁排泄、腸肝循環、標的臓器の反応性などの薬物動態は、代謝経路の他の要素によって変わるかもしれない。

**18 糖尿病：**80%以上の肝硬変患者はグルコース不耐であるが、真の糖尿病は10~20%にみられる。胆汁性肝硬変患者よりC型肝炎やアルコール性肝硬変の場合により多く糖尿病が認められる[84]。

**19 睡眠障害：**肝硬変の患者は肝性脳症と関係がなくとも睡眠リズムの異常を有する。これは夕方になると活動性が高まり、就寝が遅れ、起床が遅れる結果と思われている[19]。サーカディアンリズムの広範な異常の一部と考えられる[12]。

#### 高グロブリン血症

慢性肝疾患において血清のグロブリン、とりわけ $\gamma$ -グロブリン値が上昇することがよく知られている。電気泳動では多クローン性 $\gamma$ -グロブリン分画が通常みられるが、稀に単クローン性の場合もある。この $\gamma$ -グロブリン値の上昇は組織自己抗体、特に平滑筋抗体などの増加に深く関係がある。しかし、主たる因子は傷害された肝臓が腸管由来の抗原を除去できないためと思われている(図21.13)。肝硬変患者では胃や腸管からの抗原に対する抗体が血清中に増加している。特に大腸菌が主たる要素である。この種の抗原は門脈-体循環シャントあるいは肝硬変の再生結節内のシャントを経て肝臓を介さない状態となる。そして、この蛋白抗原は一度でも体循環系に流れ込むと脾臓な

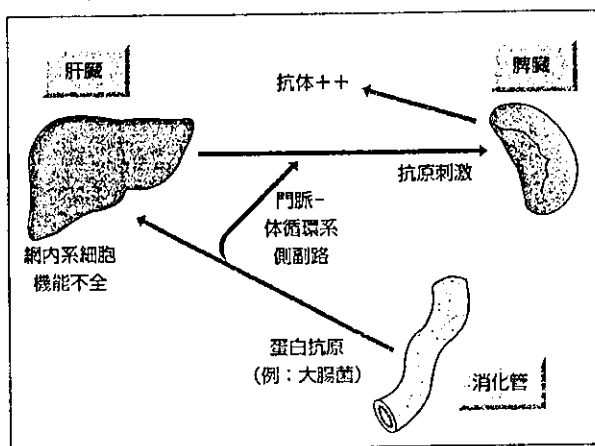


図 21.13 肝硬変における血清抗体の上昇機構：腸管からの蛋白抗原は肝臓の網内系 Kupffer 細胞を素通りし、他の臓器へ提示する。特に脾臓などに対して刺激し、血清の抗体が上昇する

どの臓器の抗体反応を刺激することとなる。循環系のエンドトキシン血症はこの機構が作動していると考えられている。腸管由来の多量体 IgA もしくは IgA と抗原複合体が体循環系へ出現する。サプレッサー T リンパ球機能は慢性肝疾患で低下しており、これは B 細胞機能への抑制を減じ、したがって抗体産生に傾く。

### 代償性肝硬変 compensated cirrhosis

肝硬変は、ルーチンの身体所見や生化学検査、さらに他疾患での手術の際などに発見される(図21.14)。患者が軽度の発熱、くも状血管腫、手掌紅斑、原因不明の鼻出血、下腿浮腫などを呈した場合に肝硬変を臨床的に疑うこととなる。堅くて腫大した肝臓と脾腫が診断の助けになる。漠然とした朝の消化不良感や腹部膨満感を有する消化不良感はアルコール性肝硬変の初期の特徴の場合がある。確定診断は生化学的検査や画像診断、さらには肝生検などで行う。

この種の病態では生化学検査値はほぼ正常値に近い。最も多くみられる変化としては、軽度の血清トランスアミナーゼ値と $\gamma$ -GTP値の上昇である。

確定診断は針生検で行われる。

他病で亡くなるまで代償された状態を保つ患者もいるが、月または年単位で肝不全の状態に進行する患者もいる。また、門脈圧亢進症とそれによる食道静脈瘤出血が問題になる患者もいる。正常範囲内の検査値であっても門脈圧亢進症は存在する。それぞれの肝硬変の予後予測は多種多様できわめて困難である。

### 非代償性肝硬変 decompensated cirrhosis

患者は普段腹水や黄疸があるために医学的アドバイスを求めている。全身の衰弱、筋肉消耗、体重減少などにより健康が損なわれている。グラム陰性菌による菌血症、持続的な肝細胞壊死または合併する肝細胞癌により、37.5~38℃の持続する微熱がしばしばみられる。羽ばたき振戦も存在する。肝硬変は肝性脳症の最もよくみられる原因である。

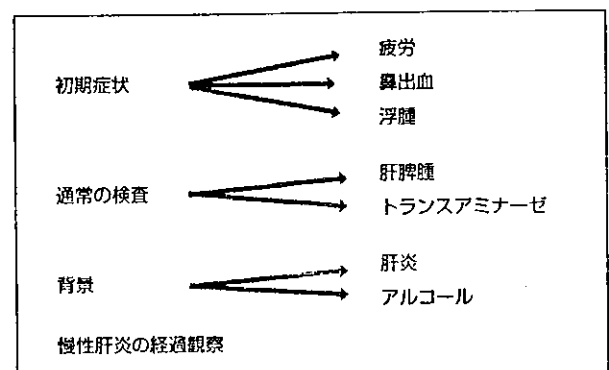


図 21.14 代償性肝硬変の臨床所見と症状

黄疸は肝細胞が再生限界以上に破壊され、重篤であることを示唆する。黄疸の進行とともに肝不全も進行する。

皮膚は色素沈着を呈する。太鼓ばち状指が時折認められる。血小板減少に伴って腕、肩、皮膚に紫斑がみられる。特に誘因のない打撲紫斑や鼻血はプロトロンビン欠乏によるものである。循環動態は過剰反応 over-active を示す。血圧は低い。脱毛、くも状血管腫、手掌紅斑、白色爪、性器萎縮がよくみられる臨床所見である。

腹水は腹部膨満に先行してみられる。下腿浮腫も頻繁にみられる。

肝臓は腫大し、堅い規則正しい辺縁を呈するが、萎縮して触れないこともある。脾臓は触れることができる。

肝性脳症、腹水、黄疸の鑑別診断は第7, 9, 12章で言及した。

#### 検査成績

**血液検査：**軽微の正球性、正色素性貧血が通常みられ、時折大球性貧血をみる。消化管出血は低色素性貧血を呈するようになる。白血球と血小板の数が減少し、いわゆる脾機能亢進症を示す。プロトロンビン時間は延長し、ビタミンK治療を行っても正常値に復さない。骨髓検査では正～大芽球性である。形質細胞は高グロブリン血症の比率に合わせて増加する。

**血清生化学的検査：**血清ビリルビン値の上昇に加えて、アルブミン値は下降し、 $\gamma$ -グロブリン値は上昇する。血清アルカリホスファターゼ値は通常2倍ほどに上昇し、時に顕著に上昇することもある。その場合はアルコール性肝硬変が最も疑われる。血清トランスアミナーゼ値は上昇する。

**尿検査：**ウロビリノーゲンは過剰にみられる。ビリルビンも患者に黄疸がみられる場合は尿中に存在する。腹水が存在する場合は尿中ナトリウム排泄が減少し、重篤な場合は1日に5 mmol/L以下となる。

#### 針生検診断 (表 21.4 ●) [72]

この手法は病因と炎症の活動性を判断するのに重要な手がかりを与える。腹水や凝固系蛋白の欠乏などの禁忌がある場合には、経頸静脈的アプローチを用いるべきである。経時的肝生検が病態の進行性を評価するうえで価値がある。

肝硬変の場合、超音波検査やCT検査を用いたツールカット針での直接生検は適切な検体を採取する意味で、また他の臓器、特に胆嚢を開通して採取することを避ける意味で有用である。

#### 予後

肝硬変は通常非可逆的と信じられているが、線維化は治療されたヘモクロマトーシスやWilson病で見られるように退行することがある。不可逆性の概念は絶対ではない。

肝硬変は進行性の疾患であるとは限らない。治療により改善がみられることもある。

肝移植の出現により、適切な時期に肝移植術が行われるために、正確な予後の予測が必要であることが強調されている。

**Child分類 (grade A ~ C)**——黄疸、腹水、脳症、血清アルブミンと栄養に基づく(表 10.4 ●参照)——は短期間の予後予測に有用である。プロトロンビン時間を栄養状態の代わりに用いることもあり(Child-Pugh分類)、その重症度でそれぞれの特長がスコア化される。総スコアで患者をgrade A, B, Cと分けている[30]。ただし発表されている研究によって、1つのgradeと他のgradeの得点の境界が違っていることがしばしばある[47]。

肝硬変患者に多変量解析やCox回帰分析が行われ[1, 18]、予後因子が導かれている。いくつかの慢性肝疾患はアルコール、慢性肝炎B型・C型、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎を含めて個々に分析されている。Child-Turcotte分類やChild-Pugh分類

表 21.4 肝硬変の病理組織と原因

病因	形態的パターン	脂肪	胆汁うっ滞	鉄	銅	好酸体	PAS陽性封入体	Mallory小体	スリガラス様肝細胞
B型ウイルス性肝炎	大もしくは小結節型	-	-	-	-	+	-	-	+
C型ウイルス性肝炎	大もしくは小結節型	+	-	±	-	+	-	-	-
アルコール	大もしくは小結節型	+	±	±	-	±	-	+	-
ヘモクロマトーシス	小結節型	±	-	+	-	-	-	-	-
Wilson病	大結節型	±	±	-	±	+	-	+	-
$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症	大もしくは小結節型	±	±	-	±	±	+	±	-
原発性胆汁性	胆汁性	-	+	-	+	-	-	±	-
肝静脈流出障害	逆パターン	-	-	-	-	-	-	-	-
腸管バイパス手術	小結節型	+	-	-	-	±	-	±	-
Indian childhood cirrhosis	小結節型	-	±	-	+	-	-	+	-

- : 通常認めない, ± : 時折認める, + : 常に認める

に取って換わるために、疾患群内のスコア化法の単純化、標準化の必要性がいられている[17]。

プロトロンビン時間延長、高度腹水、消化管出血、高齢者、連日アルコール多飲者、高ビリルビン、高アルカリホスファターゼ、低アルブミンと低栄養が予後不良群である。

代償性肝硬変の患者が非代償性肝硬変へ進展する比率は年率 10 % である。腹水が最初の症状で、非代償性肝硬変の 5 年生存率は 20 % である。

特発性細菌性腹膜炎を一度経験した肝硬変患者の 1 年生存率は 30 ~ 45 % であり [3]、一度脳症をきたした場合は 40 % 前後である [14]。アミノピリン呼吸試験が Child 分類 grade A または B のアルコール性肝硬変の予後判定に有用であるという報告はあるが、一般的に機能的肝機能検査が Child 分類以上の情報をもたらすことはほとんどない [80]。

下記の項目は予後予測に有用である。

1 病因：アルコール性肝硬変は禁酒することにより、“特発性”肝硬変より反応は改善する。

2 非代償期が出血や感染、アルコール多飲により出現したものであるならば、増悪因子が修正可能なので、突発的に非代償期に陥ったものに比して予後は良い。

3 治療効果：1 ヶ月以内に入院加療で改善がみられなければ、その予後はきわめて不良である。

4 黄疸：特に持続すれば重篤なサインとなる。

5 神経学的合併症：脳症の意義は臨床的環境による。肝細胞障害の進展は予後不良をもたらす。慢性の門脈-体循環シャントによる脳症は内科的治療によく反応し、予後は良好である。全般に肝性脳症は生存期間を短縮する [14]。自律神経系障害もまた予後不良の指標となる [24]。

6 腹水は予後を不良にする。特に大量の利尿薬を必要とする場合である。

7 肝臓の大きさ：機能的細胞数から考えると大きな肝臓を有している肝硬変は小さな肝臓を有しているものに比して予後は良好である。

8 門脈圧：肝静脈圧から導き出される門脈圧を加えることにより Child-Pugh 分類スコアによる生存の予測がより改善される [7]。

9 食道静脈瘤破裂：門脈圧亢進症は常に肝細胞の状態と合わせて考えなければならぬ。肝機能が良好であれば出血に耐えられるかもしれないが、肝機能が不良であれば肝性脳症(昏睡)や死に至る可能性がある。

10 生化学検査：アルブミン値が 25 g/L 以下であれば予後は不良となる。ナトリウム値 120 mmol/L 以下は、利尿薬と無関係であれば重篤である。トランスアミナーゼ値とグロブリン値は予後の判定には役立たない。

11 持続的な低血圧(収縮期圧 100 mmHg 以下)は重篤である。

12 肝組織の変化：切片標本は壊死、炎症の進展を評価するのに役立つ。脂肪肝は治療によく反応する。

結論

予後は肝細胞性不全の進展で決定される。また、黄疸、原因不明の紫斑、腹水が治療に反応しない場合は予後不良のサインである。もし、原疾患に特異的な治療法を用いることができれば予後は良好になるであろう。

## 治療

代償性肝硬変の治療は適切な栄養バランスのある食事、アルコールの非摂取、肝細胞性不全や腹水徴候、脳症の早期発見ならびに食道静脈瘤からの出血予防を維持することが直接的である。

栄養

健康人に比較して蛋白質の必要量が多いため、肝硬変患者には体重当たり 1.0 ~ 1.2 g/kg の蛋白質を含む食事摂取が必要となる。不適切な食事摂取や低栄養の場合、1 日 1.5 g/kg まで増加する必要がある [44, 66]。肝性脳症を誘発している急性期では摂取量は一時的に減じる必要があるが、臨床的改善と同時にすみやかに摂取量を戻す必要がある。分岐鎖アミノ酸の補給は落ち着いた状態の肝硬変には不要である [81]。

エネルギー要求は正常 (25 ~ 35 kcal/kg/日) とほぼ同じである。ただし栄養失調や不適切な摂取の場合は 35 ~ 40 kcal/kg/日にすべきである [66]。栄養補助剤を日常の食事に加えることは有用である。脂肪、卵、コーヒー、チョコレートを避けることは特別治療的意義はない。経口摂取が必要である。経口摂取が不可能な場合は経管栄養が必要である。その場合、糖質と脂肪の比率が 65 ~ 50 対 35 ~ 50 % の非蛋白質カロリーとしてエネルギー補給する [66]。

浮腫や腹水を有する肝不全を発症したら、ナトリウム制限と利尿薬を必要とする (第 9 章)。脳症の合併は低蛋白食とラクツロースの摂取を必要とする (第 7 章)。

門脈圧亢進症は特別な治療を必要とする (第 10 章)。抗線維化剤 [41]

肝硬変の治療は障害物質の除去と肝臓の炎症を抑制し線維化を減じることを基本においている。現状ではマトリックスの分解を促進することが臨床的アプローチより理論的アプローチとして考慮されている。

ある種の肝疾患ではアルコール、鉄、銅の場合のように、原因が除去されうる。さらに B 型、C 型慢性ウイルス性肝炎の場合のように、抑制されうる。

肝臓の炎症は自己免疫性肝炎ではコルチコステロイドでの B 型、C 型ウイルス性肝炎では抗ウイルス薬で抑制されうる。

いくつかの成分が線維化経路を阻止したり調節したりするとされている [41]。星細胞のダウンレギュレ-



ションは魅力的な方法で、実験動物では多くの物質が効果的である。例えばインターフェロン- $\alpha$ ,  $\gamma$ , 漢方薬の小柴胡湯である。抗酸化剤(例えばビタミン E)で線維化は抑制される。また受容体拮抗薬によるサイトカインの遮断, コラーゲン合成の抑制因子などで線維化は減じる。ホスファチジルコリンなどの補助食品は、膜安定効果によってアルコール性線維化を抑制する。しかしながら、これらは実験的研究であり臨床試験の実施が必要である。

プロコラーゲン分泌は微小管の重合作用を必要とする。この過程は例えばコルヒチンのような微小管重合阻害薬によって抑制される。この投与は有効と示唆されたが[36], 十分な臨床効果は得られなかったため、肝硬変に対する長期投与試験が強く望まれる。

#### 外科的手術 [25]

肝硬変の患者に対するすべての外科的手術はリスクが高く死亡率も高い。出血の経験のない肝硬変の手術死亡は 30 % で、それに手術に伴う合併症率は 30 % となる。Child 分類と深い関係があり, grade A では死亡率は 10 %, grade B で 31 %, grade C で 76 % といわれている。胆道系の手術や消化性潰瘍の手術, さらには大腸の手術は特に予後が悪い。手術予後の不良因子としては低アルブミン血症, 感染症合併, プロトロンビン時間延長などがある。慢性肝疾患患者の手術はリスクが高いため, 特に注意深い術前評価が必要である。

上腹部の手術は, 後の肝移植の手術を困難にするため, 移植を受ける候補者には避けるべきである(第 38 章)。

#### 参考文献

- Adler M, Verset D, Bouhdid H *et al.* Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 26: 642.
- Afdhal NH, Keaveny AP, Cohen SB *et al.* Urinary assays for desmosine and hydroxylysylpyridinoline in the detection of cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 27: 993.
- Altman C, Grange J-D, Amiot X *et al.* Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10: 47.
- Alvaro D, Angelico M, Gandin C *et al.* Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 1990; 10: 228.
- Andersen H, Borre M, Jakobsen J *et al.* Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology* 1998; 27: 1200.
- Angeli P, Albino G, Carraro P *et al.* Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264.
- Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25: 245.
- Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B *et al.* Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J. Hepatol.* 2000; 33: 382.
- Benyon RC, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis.* 2000; (in press).
- Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A *et al.* Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and aetiology of the disease and possible pathogenic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28.
- Blei AT, Zee P. Abnormalities of circadian rhythmicity in liver disease. *J. Hepatol.* 1998; 29: 832-835.
- Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 1995; 345: 293.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J *et al.* Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1999; 30: 890.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC *et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664.
- Chapoutot C, Pageaux G-P, Perrigault P-F *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients: a prospective study. *J. Hepatol.* 1999; 20: 249.
- Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J. Hepatol.* 1997; 26: 1414.
- Christensen E, Schlichting P, Anderson PK *et al.* Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 163.
- Córdoba J, Cabrera J, Lataif L *et al.* High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 339.
- Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 330.
- Dillon JF, Nolan J, Thomas H *et al.* The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J. Hepatol.* 1997; 26: 331.
- Fernández-Rodríguez CM, Prada IR, Prieto J *et al.* Circulating adrenomedullin in cirrhosis: relationship to hyperdynamic circulation. *J. Hepatol.* 1998; 29: 250.
- Finucci G, Tirelli M, Bellon S *et al.* Clinical significance of cholelithiasis in patients with decompensated cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990; 12: 538.
- Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 471.
- Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1617.
- Friedman SL, Maher JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD single topic basic research conference. *Hepatology* 2000; 32: 1401.
- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N *et al.* What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J. Hepatol.* 1997; 6: 979.
- Henriksen JH, Møller S, Schifter S *et al.* Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 1999; 31: 712.
- Huet P-M, Villeneuve J-P, Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 1997; 26 (Suppl. 2): 63.
- Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve J-P *et al.* Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660.
- Iredale JP, Benyon RC, Pickering J *et al.* Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 538.
- Italian Multicentre Cooperative Project. Nutritional status in cirrhosis. *J. Hepatol.* 1994; 21: 317.
- Iwao T, Oho K, Sakai T *et al.* Splanchnic and extrasplanchnic arterial haemodynamics in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1997; 27: 817.
- Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin. Nephrol.* 2000; 20: 286.
- Johansen JS, Christoffersen P, Møller S *et al.* Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J. Hepatol.* 2000; 32: 911.



- 36 Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G *et al.* Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N. Engl. J. Med.* 1988; **318**: 1709.
- 37 Kitada T, Seki S, Ikeda K *et al.* Clinicopathological characterization of prion: a novel marker of activated human hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* 2000; **33**: 751.
- 38 Kojima H, Tsujimoto T, Uemura M *et al.* Significance of increased plasma adrenomedullin concentration in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1998; **28**: 840.
- 39 Kondo F, Ebara M, Sugiura N *et al.* Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potential. *Hepatology* 1990; **12**: 592.
- 40 Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; **46**: 1.
- 41 Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; **14**: 618.
- 42 Li J, Rosman AS, Leo MA *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1994; **19**: 1418.
- 43 Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; **14**: 600.
- 44 Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support—the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care* 1999; **2**: 345.
- 45 Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; **24**: 451.
- 46 Ma Z, Zhang Y, Huet P-M *et al.* Differential effects of jaundice and cirrhosis on  $\alpha$ -adrenoceptor signalling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol.* 1999; **30**: 485.
- 47 McIntyre N. The Child–Turcotte and Child–Pugh classification. In: Reichen J, Poupon RE, eds. *Surrogate Markers to Assess Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease*. Kluwer Academic Publishers, London, 1996, p. 69.
- 48 Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; **26**: 40.
- 49 Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology* 1999; **30**: 655.
- 50 Meyer B, Luo H, Bargetzi M *et al.* Quantification of intrinsic drug-metabolizing capacity in human liver biopsy specimens: support for the intact-hepatocyte theory. *Hepatology* 1991; **13**: 475.
- 51 Moreau R, Lebrec D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J. Hepatol.* 1995; **22**: 370.
- 52 Morencos FC, De Las Heras Castano G, Ramos LM *et al.* Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 1996; **41**: 552.
- 53 Morrison WL, Bouchier IAD, Gibson JNA *et al.* Skeletal muscle and whole-body protein turnover in cirrhosis. *Clin. Sci.* 1990; **78**: 613.
- 54 Muller MJ, Boker KHW, Selberg O. Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? *Clin. Nutr.* 1994; **13**: 131.
- 55 Murawaki Y, Yamada S, Ikuta Y *et al.* Clinical usefulness of serum matrix metalloproteinase-2 concentration in patients with chronic viral liver disease. *J. Hepatol.* 1999; **30**: 1090.
- 56 Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ *et al.* Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am. Heart J.* 2000; **140**: 111.
- 57 Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin. Liver Dis.* 1997; **17**: 323.
- 58 Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; **9**: 183.
- 59 Niemela O, Risteli L, Sotaniemi EA *et al.* Aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1983; **85**: 254.
- 60 Noble-Jamieson G, Thiru S, Johnston P *et al.* Glomerulonephritis with end-stage liver disease in childhood. *Lancet* 1992; **339**: 706.
- 61 Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúñiga V *et al.* Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; **31**: 858.
- 62 Pateron D, Beyne P, Laperche T *et al.* Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; **29**: 640.
- 63 Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B *et al.* Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal haemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; **24**: 802.
- 64 Pauwels A, Pines E, Abboura M *et al.* Bacterial meningitis in cirrhosis: review of 16 cases. *J. Hepatol.* 1997; **27**: 830.
- 65 Piche T, Schneider SM, Tran A *et al.* Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2000; **33**: 623.
- 66 Plauth M, Merli M, Kondrup J *et al.* ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin. Nutr.* 1997; **16**: 43.
- 67 Poonawala A, Nair S, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; **32**: 689.
- 68 Pozzi M, Carugo S, Boari G *et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; **26**: 1131.
- 69 Richardson RA, Davidson HI, Hinds A *et al.* Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; **69**: 331.
- 70 Rudolph KL, Chang S, Millard M *et al.* Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000; **287**: 1253.
- 71 Schalm SW. The diagnosis of cirrhosis: clinical relevance and methodology. *J. Hepatol.* 1997; **27**: 1118.
- 72 Scheuer PJ, Lefkowitz JH. *Liver Biopsy Interpretation*, 2nd edn. London: WB Saunders, 2000, p. 173.
- 73 Sheen I-S, Liaw Y-F. The prevalence and incidence of cholelithiasis in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Hepatology* 1989; **9**: 538.
- 74 Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L *et al.* Cytokines and the liver. *J. Hepatol.* 1997; **27**: 1120.
- 75 Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L *et al.* Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J. Hepatol.* 1995; **22**: 633.
- 76 Siringo S, Vaira D, Menegatti M *et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* in liver cirrhosis. Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer. *Dig. Dis. Sci.* 1997; **42**: 2024.
- 77 Sørensen HT, Friis S, Olsen JH *et al.* Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; **28**: 921.
- 78 Summerskill WHJ, Molnar GD. Eye signs in hepatic cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1962; **266**: 1244.
- 79 Trevisani F, Sica G, Mainquà P *et al.* Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999; **30**: 1387.
- 80 Urbain D, Muls V, Thys O *et al.* Aminopyrine breath test improves long-term prognostic evaluation in patients with alcoholic cirrhosis in Child classes A and B. *J. Hepatol.* 1995; **22**: 179.
- 81 Weber FL Jr, Bagby BS, Licate L *et al.* Effects of branched-chain amino acids on nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; **11**: 942.
- 82 Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J *et al.* Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996; **23**: 719.
- 83 Yoshiji H, Kuriyama S, Miyamoto Y *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model. *Hepatology* 2000; **32**: 1248.
- 84 Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH *et al.* Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J. Hepatol.* 2000; **32**: 209.





## Rapid Progressive Hepatitis C After Liver Transplantation: A Case Report

T. Takeishi, Y. Sato, T. Ichida, S. Yamamoto, K. Hirano, T. Kobayashi, T. Watanabe, and K. Hatakeyama

### ABSTRACT

A 56-year-old man on hemodialysis for 3 years because of chronic renal failure underwent living related donor liver transplantation (LRDLT) and splenectomy using the right hepatic lobe for liver cirrhosis type C (genotype 1b) with hepatocellular carcinoma. At 69 postoperative days (POD), he displayed a high fever and his blood transaminase and total bilirubin were increased. Based on finding in his liver biopsy, we diagnosed rapid recurrence of progressive hepatitis C after LRDLT, so we administered IFN $\beta$ . Thereafter his liver function returned to normal and his HCV-mRNA decreased to 1200 kcopy/mL. We inferred that hemodialysis and splenectomy decreased his immunity, allowing rapidly progressive hepatitis C recurrence after LRDLT.

**M**ANY CASES OF hepatitis C recur after LRDLT for liver cirrhosis. The liver functions worsen slowly relative to that seen with hepatitis B. Some cases have been reported during the early period post-liver transplantation, namely about 4 to 16 weeks. Liver transplant recipients show icterus and the histopathological findings of bile stasis. After that, patients may experience liver failure over 3 to 9 months, which worsens rapidly.<sup>1</sup> We experienced a case of rapidly progressive hepatitis C recurring 2 months after LRDLT.

### CASE REPORT

A 56-year-old man on hemodialysis for 3 years because of chronic renal failure underwent splenectomy and LRDLT using right hepatic lobe for liver cirrhosis type C (genotype 1b) with hepatocellular carcinoma. His HCV-mRNA level was 65,000 kcopy/mL preoperatively. Postoperatively we administered methylprednisolone for 2 days after LRDLT and after day 3, only FK506. Because he had bile leakage and a slight fever we kept his FK506 trough level below 1.5 ng/mL after day 16. On day 69, his transaminase level reached on 200 IU/L. A liver biopsy showed neutrophils and monocytes infiltrating periportal vein areas with angitis of the portal veins. We considered acute rejection and started steroid pulse therapy but his liver dysfunction did not recover. His blood total bilirubin reached 8.6 mg/dL. Again we performed a liver biopsy, showing hepatocyte regeneration and apoptosis. The hepatitis C had recurred so we prescribed IFN  $\beta$ . At this point his HCV-mRNA was 25,000 kcopy/mL, but decreased to 1200 kcopy/mL after the therapy. The blood data showed near normal levels of transaminase and total bilirubin levels. We inferred that hemodialysis and splenectomy had decreased his immunity with rapidly progressive hepatitis C recurring after LRDLT.

### DISCUSSION

Among 100 LRDLT cases in Japan, include 6% for viral hepatitis until July 2002. Chronic viral cirrhosis is the most common disease for LRDLT in the world.<sup>2</sup> The factor affecting the prognosis after LRDLT is estimating the amount of virus. Genotype 1b occurs early with liver dysfunction often because of the large amount of virus. And immunosuppressants increase hepatitis C virus, it HCV-mRNA increases 10- to 20-fold after LRDLT.<sup>3</sup> But to present nobody has described a difference between immunosuppressant drugs. In our case, the patient had previously started hemodialysis 3 years prior due to chronic renal failure. We performed splenectomy to decrease the portal vein blood pressure. We inferred that hemodialysis and splenectomy reduced his immunity, allowing rapidly progressive hepatitis C after LRDLT.

### REFERENCES

1. Greenson JK, Svoboda-Newman SM, Merion RM, et al: *Am J Surg Pathol* 20:731, 1996
2. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al: *Ann Surg* 235:292, 2002
3. Gane EJ, Tibbs CR, Ramage JK, et al: *Transplant Int* 8:61, 1995

From the Division of Digestive and General Surgery (T.T., Y.S., S.Y., K.H., T.K., T.W., K.H.) Gastroenterology and Hepatology (T.I.) Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan.

Address reprint requests to Toshiyuki Takeishi, MD, Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8510, Japan. E-mail: tochiogou@yahoo.co.jp

## 肝細胞癌に対する肝移植 Explant liver と 画像所見の一致率

市田 隆文\* 嶋田 裕慈\*

索引用語：肝細胞癌，肝移植，Explant liver，Milan 基準

### 1 はじめに

生体肝移植，脳死肝移植ともに，肝細胞癌に対する適応基準として Milan 基準が謳われている。この Milan 基準は最大径 5 cm 未満の癌腫一個，もしくは最大径 3 cm 未満の癌腫三個以内，さらには脈管浸潤や転移がないことと定められている。

この根拠として，Milan 基準に合致した肝細胞癌の脳死肝移植の成績が合致しない例に比して，生存率と無再発率が有意に優るといふ臨床的事実 (clinical evidence) がある<sup>1)</sup>。しかしながら，その後，Milan 基準を逸脱する肝細胞癌に対する肝移植が多くの施設で成され，必ずしも Milan 基準を遵守しなくても，良い成績を得るようになってきた。このことは，肝細胞癌の個数や大きさが，肝細胞癌の肝移植後の成績に金科玉条として君臨するものではないことを示している。これは当然のことで，肝移植後の再発は脈管浸潤か術前肝外転移巣の診断不能例が大きな要素と考える

と，大きさや個数でなく肝細胞癌の生物学的浸潤能，転移能が深く関わる事が理解できる。

すなわち，大きさや個数で規定する Milan 基準が肝細胞癌の肝移植適応としてこのまま遵守すべきか否かを確かめるために，生体肝移植例を詳細に検討し，肝移植前の画像診断と術後の Explant 肝臓を比較検討することにより，どの程度の一致率があるかを検討してみた。この研究の基本になるのは，筆者が第 40 回日本肝癌研究会のワークショップ「わが国の肝癌に対する肝移植の現状と問題点」で江川裕人京都大学助教授と一緒に司会をした際に，あまりにも術前検査と術後の肝細胞癌の個数や大きさが異なる発表が相次いだために，会議のあと，改めて演者数人に私信として尋ね，調べた結果である。

### 2 術前画像診断と術後 Explant との一致率 (表 1)

術前 Milan 基準に合致した症例の多くは造

Takafumi ICHIDA et al : Comparative study of transplant explanted liver with preoperative image of hepatocellular carcinoma at liver transplantation

\*順天堂大学医学部消化器内科 (順天堂大学伊豆長岡病院) [〒 410-2295 静岡県田方郡伊豆長岡町長岡 1129]

表1 術前画像診断と術後 Explant との一致率

報告施設 (連絡者)	Milan 基準合致率		腫瘍個数合致率	
新潟大学 (佐藤好信)	6/8	(75 %)	7/15	(47 %)
群馬大学 (高木均)	4/9	(44 %)	3/11	(27 %)
京都大学 (江川裕人)	25/36	(69 %)		
九州大学 (副島雄二)	45/49	(92 %)	14/49	(29 %)
東京大学 (菅原寧彦)	47/63	(75 %)	27/63	(43 %)
合計	127/167	(76 %)	51/138	(37 %)

影MRI, 造影CTによる画像診断による場合が多く, 血管造影を主体とした検索を行うも, CTAPやCTAまで詳細に肝細胞癌の存在部位や個数を検索した形跡はないようである。造影MRIや造影CTによる画像診断で生体肝移植前にMilan基準を合致した症例を, 生体肝移植後Explant肝臓を病理検索してみると, 合致した症例の比率は44%から92%と施設間格差はあった。そして, 全体平均では167例中127例(76%)に術前診断のMilan基準に術後も合致していたことになる。裏を返すと四分の一の症例はMilan基準を逸脱していたことになる。

もちろん, この中には, 個数や大きさが術前診断と異なっているにも関わらず, Milan基準内に収まっていたために, 合致したと判断される症例もあることと思われる。

一方, 生体肝移植前の腫瘍の個数が術後のExplant肝臓の腫瘍個数とどの程度合致しているかを検索した。もちろん, Milan基準を逸脱している症例が多く, この場合, その術後の一致率は27%から47%と極めて低率であることが判明した。すなわち, 全症例の腫瘍個数の一致率は138例中51例(37%)であった。

### 3 Milan基準の妥当性に関して

北海道大学の藤堂がわが国の肝細胞癌に対する生体肝移植をまとめた報告では, 明らか

にMilan基準を満たした症例に生存率はもとより無再発生存率が高いことが判明している<sup>2)</sup>。このことは, 術前のMilan基準の必然性を示している。しかし, 昨今の欧米ならびにわが国の特に京都大学の報告を見ると, 必ずしもMilan基準が必要不可欠とは思われない成績を報告している。

ましてや, 上述のようなMilan基準不一致率25%, 腫瘍個数不一致率63%を見ると, 術前の肝細胞癌の個数や大きさでなく, 前述した脈管浸潤能や転移能がすべてを操作していると考えざるを得ないと思われる。

### 4 一致率の低い理由

1. 通常, 肝細胞癌を認めた際には, 手術適応を第一義に考慮する。その時の最大のポイントは腫瘍結節の存在であり, 肝内転移巣の有無である。そこで, 手術適応の際には必ず血管造影とCTを組み合わせたCTAPもしくはCTAを施行し, 腫瘍結節の数と存在部位を検索するのが常識である。現在の肝切除の適応は腫瘍個数と局在が左右することは周知の事実である。一方, 生体肝移植の場合, すべての症例にCTAPやCTAを施行しているのであろうか。外科的切除と異なり, 全肝移植であることから, 細かな腫瘍局在の検索は最早不必要との考えがあり, 正確な腫瘍の存在診断を怠っている可能性は否定できない。

2. 画像診断に限界があることは誰しも認めている事実である。腫瘍進展度に重要な脈管浸潤としての門脈浸潤に関してでも正確にVP因子が術前に把握できている可能性は極めて少ないのが現状である。造影CT，造影MRIでどこまでVP因子が判別できるか問題である。

3. 再発肝細胞癌の血管造影などの画像診断による腫瘍個数など局在診断が多数の再生結節との鑑別が困難になり，局在診断そのものが甘くなる。

4. 全身検索，すなわち肝細胞癌の全身への転移を検索する能力の低さは目を覆うばかりである。すなわち，われわれは何をしているかといえ，ガリウムシンチと全身CT検



図1 腹部血管造影

リピオドール沈着結節のほか，淡い腫瘍濃染像が認められる。



図2

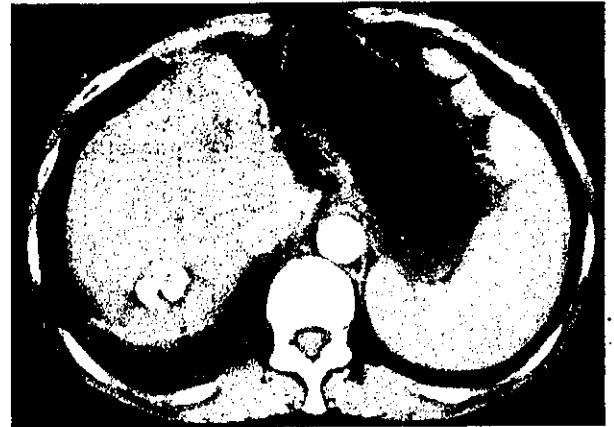


図3



図4



図5

図2～5 腹部CT所見

いくつかの腫瘍結節が散見されるがviability診断は一部困難であった。

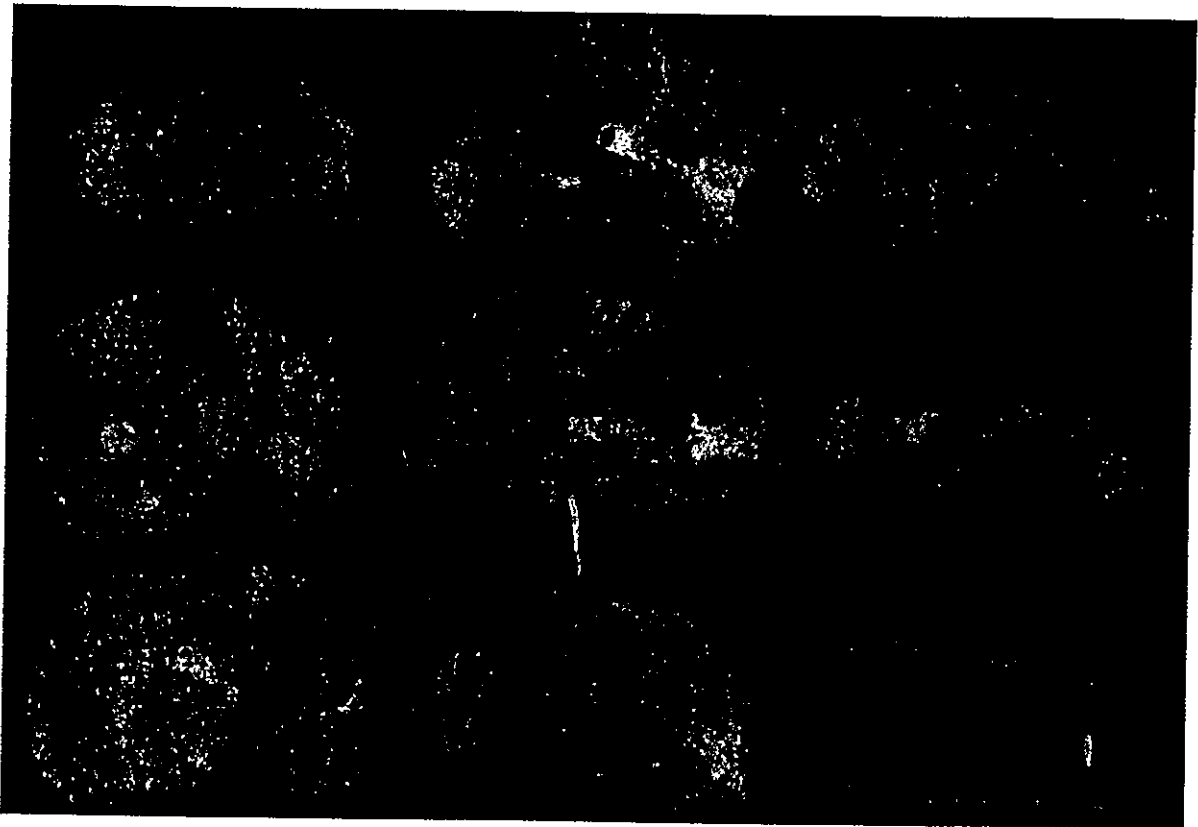


図6 Explant 肝臓のマクロ所見  
11 個の viable 腫瘍結節が認められた。

査ぐらいである。これぐらい大雑把な検索で肝細胞癌のマイクロ転移が術前に検索できるのであろうか。特に肺野の検索は不十分で、生体肝移植後、早期に肺転移巣が見られるのは、術前の検索の甘さがそうさせていると考えざるを得ない。

## 5 Milan 基準は必要か

基本的には Milan 基準に近い基準は必要であるが、必ずしもこの基準で適応を云々する必要はないと思われる。肝細胞癌の生物学的特徴と腫瘍径や大きさはおおよそ合致しているので、これを大よその基準として、重要な脈管浸潤を検索し、VP 因子が軽度であれば肝移植の適応と考えて差し支えないと思う。

欧米の多くの報告が Milan 基準を逸脱している現実を見るならば、腫瘍細胞の末梢血中の検出、脈管浸潤のより微細な画像診断によ

る同定、メッセンジャーレベルでの腫瘍細胞の診断の方が、単なる Milan 基準より合理的と考える。

## 6 具体例

肝細胞癌の治療を左葉切除、エタノール局注、マイクロ波凝固そして TACE を繰り返した症例である。腹部血管造影では数回の TACE のために肝内血管の描出すら不確かになり(図1)、その後に行った複数の腹部 CT 写真でも正確な腫瘍結節の viability に関して同定することは困難であった(図2, 図3, 図4, 図5)。一応、この生体肝移植前の診断は Milan 基準に沿った3個の腫瘍結節の診断としたが、実際の Explant 肝臓では viable な腫瘍結節を11個認めた(図6)。明らかに Milan 基準逸脱例であった。本症例は術後5年間で全く腫瘍の再発を認めていない<sup>3)</sup>。

## 7 おわりに

肝細胞癌に対する生体肝移植が保険収載になったことより、急速にその症例数を増やしている。ここで Milan 基準を歯止めにするのか、この基準を中心に少し基準を緩めるのか、結構、臨床の間では苦慮することがある。Explant 肝臓での検索で、通常の肝切除ではあり得ないような、術前と術後の局在診断能の違いにスポットをあてた。更なる検討課題として、生体もしくは脳死肝移植の Explant 肝臓を用いた詳細な検討が必要と考え、画像と病理という特集に敢えて、この課題を提出

した。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Todo S, Furukawa H : Japanese Study Group on Organ Transplantation: Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 240 : 451-459, 2004
- 3) 市田隆文 : 肝癌に対する肝移植。劇的な予後の改善が見込めないという立場から。 *Frontiers in Gastroenterology* 7 : 2002-2007, 2002

\* \* \*

# Reevaluation of Prognostic Factors for Survival after Liver Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma in a Japanese Nationwide Survey

Iwao Ikai, M.D.<sup>1</sup>  
 Shigeki Arai, M.D.<sup>2</sup>  
 Masamichi Kojiro, M.D.<sup>3</sup>  
 Takafumi Ichida, M.D.<sup>4</sup>  
 Masatoshi Makuuchi, M.D.<sup>5</sup>  
 Yutaka Matsuyama, Ph.D.<sup>6</sup>  
 Yasuni Nakanuma, M.D.<sup>7</sup>  
 Kiwamu Okita, M.D.<sup>8</sup>  
 Masao Omata, M.D.<sup>9</sup>  
 Kenichi Takayasu, M.D.<sup>10</sup>  
 Yoshio Yamaoka, M.D.<sup>1</sup>  
 for The Liver Cancer Study Group of Japan

<sup>1</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

<sup>2</sup> Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>3</sup> Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan.

<sup>4</sup> Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

<sup>5</sup> Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

<sup>6</sup> Department of Biostatistics, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

<sup>7</sup> Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.

<sup>8</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.

<sup>9</sup> Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

**BACKGROUND.** Advances in the diagnosis and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) have improved the prognosis for patients with HCC who undergo liver resection. The objective of this study was to evaluate prognostic predictors for patients with HCC who underwent liver resection in a Japanese nationwide data base.

**METHODS.** In this study, the authors analyzed 12,118 patients with HCC in a Japanese nationwide data base who underwent liver resection between 1990 and 1999 and compared them with a previous analysis of patients between 1982 and 1989. All patients were evaluated for prognostic factors.

**RESULTS.** During the last decade, the increases in patients who were without hepatitis B virus surface antigen, who had small tumors, and who had portal vein invasion were noted. The 5-year overall survival rates for patients with HCC improved to 50.5%, compared with < 40% in the previous analysis. A multivariate analysis using a stratified Cox proportional hazards model according to associated liver disease indicated that age, degree of liver damage,  $\alpha$ -fetoprotein level, maximal tumor dimension, number of tumors, intrahepatic extent of tumor, extrahepatic metastasis, portal vein invasion, hepatic vein invasion, surgical curability, and free surgical margins were independent prognostic predictors for patients with HCC. Operative mortality decreased from 2.3% in 1990–1991 to 0.6% in 1998–1999.

**CONCLUSIONS.** Outcomes and operative mortality rates in patients with HCC improved during the last decade. Age, degree of liver damage,  $\alpha$ -fetoprotein level, maximal tumor dimension, number of tumors, intrahepatic extent of tumor, extrahepatic metastasis, portal vein invasion, hepatic vein invasion, surgical curability, and free surgical margins were prognostic factors for patients with HCC who underwent liver resection. *Cancer* 2004;101:796–802.

© 2004 American Cancer Society.

**KEYWORDS:** hepatocellular carcinoma, prognostic factor, liver resection, nationwide survey data base.

<sup>10</sup> Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

Japan; Fax: (011) 81 757525411; E-mail: ikai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

This study was performed as a group project by the Liver Cancer Study Group of Japan.

Received February 9, 2004; revision received April 22, 2004; accepted May 10, 2004.

Address for reprints: Iwao Ikai, M.D., The Liver Cancer Study Group of Japan, 403 Bear House, 40, Sanno-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8392,

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy in Japan. Recent progress in the diagnosis and treatment of HCC has improved patient outcomes. With earlier diagnosis and tumors detected at an early stage, there is substantially increased survival, and curative surgical resection possible.<sup>1-3</sup> Advances in surgical techniques and perioperative management have led to a decline in the operative morbidity and mortality of patients who have HCC with chronic liver disease. However, long-term survival remains unsatisfactory.

The Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) has been conducting a nationwide survey of patients with primary liver carcinoma since 1965 to evaluate epidemiologic and clinical characteristics, histopathologic features, diagnosis, treatment modalities, and outcomes. In 1994, the LCSGJ reported on predictive factors for long-term prognosis after liver resection for patients with HCC between 1982 and 1989 in Japan.<sup>2</sup> Since that study was published, new imaging methods and laboratory tools have been introduced for the diagnosis of HCC.<sup>4,5</sup> In addition, it is recognized now that hepatitis C viral infection confers a high risk for HCC.<sup>6</sup> In the 1990s, a screening program for HCC was initiated, and several new therapeutic modalities for HCC, such as thermal ablation therapy and locoregional infusion chemotherapy through the hepatic artery, have been applied. Liver transplantation also has become an effective treatment for patients with HCC who have severe liver dysfunction.<sup>7</sup> However, new strategies for the treatment of patients with HCC still need to be established.

We reevaluated prognostic predictors for patients with HCC in a large-scale data base, taking into consideration recent advances in the diagnosis and treatment of HCC. In this study, we analyzed a Japanese nationwide data base between 1990 and 1999 to reevaluate prognostic factors for patients with HCC who underwent liver resection and compared the findings with data from our previous report.<sup>2</sup>

## MATERIALS AND METHODS

In the nationwide follow-up survey of primary hepatic carcinoma conducted by the LCSGJ, patients with primary malignant liver tumors who were diagnosed with imaging studies, preoperative clinical data, and/or histopathologic studies at approximately 800 institutions in Japan were registered every 2 years, and registered patients were followed prospectively. In this data base, there were 50,267 patients who were diagnosed with HCC between 1990 and 1999. Among them, we enrolled 12,118 patients with HCC who underwent liver resection between January, 1990 and December, 1999. Follow-up ended on December 31,

TABLE 1  
Degree of Liver Damage

Item	Degree of liver damage*		
	A	B	C
Ascites	None	Controllable	Uncontrollable
Serum bilirubin (mg/dL)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
Serum albumin (g/dL)	> 3.5	3.0-3.5	> 3.0
ICGR <sub>15</sub> (%)	< 15	15-40	> 40
Prothrombin activity (%)	> 80	50-80	< 50

ICGR<sub>15</sub>, Indocyanine green retention rate at 15 minutes.

\*The severity of each finding is evaluated separately. Degree of liver damage is recorded as A, B, or C, based on the highest grade that contained at least two findings.

1999. The median follow-up was 21.5 months (range, 0.03-119.7 months), the mean patient age was 62.5 years, and the male:female ratio was 3.73:1.0.

In the data base, 21 clinicopathologic and biologic variables were selected from LCSGJ questionnaires that were used to survey patients with HCC. Patients were then stratified by gender, age, history of blood transfusion, hepatitis B virus surface antigen (HBs-Ag) status, hepatitis C virus antibody (HCV-Ab) status, degree of liver damage, preoperative serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) levels, maximal tumor dimension, number of tumors, intrahepatic extent of tumor, extrahepatic metastasis (including lymph node metastasis indicated in the preoperative imaging studies or operative findings), growth appearance (expansive growth or infiltrative growth), capsular formation, septum formation, portal vein invasion, hepatic vein invasion, bile duct invasion, surgical curability of liver resection, free surgical margins, and histologic-associated liver disease (normal liver, chronic hepatitis, and cirrhosis). The degree of liver damage was classified as A, B, and C (also called clinical Stages I, II, and III, respectively in the *Classification of Primary Liver Cancer* by the LCSGJ<sup>8</sup>) and was defined by preoperative measurements of ascites, serum bilirubin level, serum albumin level, indocyanine green retention rate at 15 minutes, and prothrombin activity (Table 1). Intrahepatic extent of tumor also was defined in the *Classification of Primary Liver Cancer* by the LCSGJ.<sup>8</sup> We defined a free surgical margin as a distance of 1 cm between the cut surface and the tumor edge in the resected specimen. Surgical curability was defined by the LCSGJ as follow: Absolute curative resection included live resection with 1 cm of free surgical margin in patients with Stage I disease; relative curative resection included live resection without 1 cm of free surgical margin but with the excised tumor tissue in patients with Stage I disease or liver resection with 1

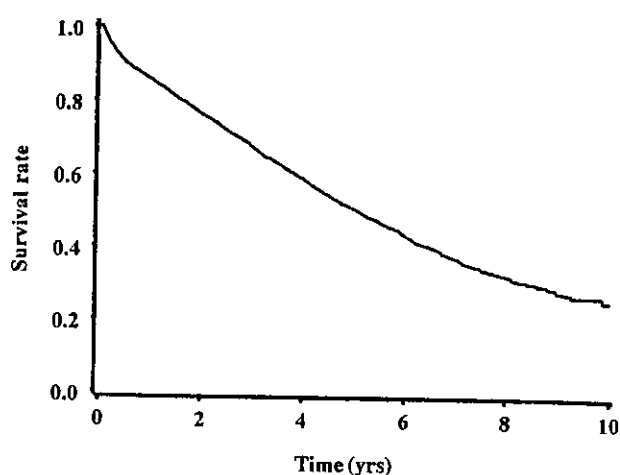


cm of free surgical margin in patients with Stage II or III disease (in either instance, no tumor thrombi may remain in the portal vein, hepatic vein, or bile duct in images of the remnant liver); relative noncurative resection, in which all macroscopic tumor tissue is removed; and absolute noncurative resection, which is liver resection with part of the macroscopic tumor tissue remaining. Capsular infiltration was excluded, because this factor was determined only in patients who had HCC with capsular formation; and, in 25% of our patients, capsular formation was absent.

Overall, cumulative survival rates were obtained using the Kaplan–Meier method. The differences in survival between the groups were compared using the log-rank test. The starting point for calculating survival was the date of surgery, and the endpoint was the date of death. All deaths, including operative deaths, were considered the endpoint. Patients who remained alive on December 31, 1999, were censored. After the univariate analysis of the factors affecting survival, only significant variables except PIVKA-II were used in the multivariate analysis using the stratified Cox proportional hazards model, because data records of PIVKA-II were not complete. In the Cox model, baseline hazards were stratified by underlying liver disease, because the underlying liver disease affected survival in the univariate analysis and crossed the Kaplan–Meier curves. It was expected that this stratified Cox model would be more powerful than the subgroup analysis by underlying liver disease. The data derived from 7056 patients with complete records were used in the multivariate analysis. *P* values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using SAS software (version 8.02; SAS Inc., Cary, NC).

## RESULTS

The 1-year, 3-year, and 5-year overall survival rates for patients with HCC were 85.3%, 67.0%, and 50.5%, respectively (Fig. 1). The 5-year survival rate was 10% greater than the rate in our previous report, in which the 5-year survival rate was < 40%.<sup>2</sup> Categorization of variables, patient ratios, and the 3-year and 5-year survival rates are shown in Table 2. Compared with our previous report, the proportion of patients age > 60 years increased from 46% to 66%. The percentage of patients with positive HBs-Ag status decreased from 25% to 20%; and the percentage of patients with positive HCV-Ab status, which was not examined in the previous study, was > 60%. The development of diagnostic imaging studies made it possible to detect small tumors, so that patients with tumors that measured ≤ 2 cm in greatest dimension increased from 16% to 21%, and their 5-year survival rate improved from 53%



**FIGURE 1.** Survival curve for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent liver resection between 1990 and 1999 ( $n = 12,118$  patients). The 1-year, 3-year, and 5-year overall survival rates for patients with HCC patients were 85.3%, 67.0%, and 50.5%, respectively.

to 66%. This early detection of small HCC tumors led to an increase in patients with AFP levels < 20 ng/mL from 32% to 43%. The percentage of patients who had solitary tumors was similar to the percentage in our previous report; however, their 5-year survival rate increased from 41% to 56%. Improved surgical techniques have made it possible to resect advanced hepatic tumors. The proportion of patients with portal vein invasion who underwent liver resection increased from 15% to 24%. The indications for surgical treatment of advanced HCC have been expanding.

In the univariate analysis, there were significant differences in survival among the groups stratified by age, degree of liver damage, serum level of AFP and PIVKA-II levels, maximal tumor dimension, number of tumors, intrahepatic extent of tumors, extrahepatic metastasis, growth appearance, capsular formation, septum formation, portal vein invasion, hepatic vein invasion, bile duct invasion, surgical curability, free surgical margin, and associated liver disease (Table 2). Compared with our previous report, the survival of patients with negative HBs-Ag status, including patients with HCV-Ab, was no better than the survival of patients with negative HBs-Ag status. There also were no significant differences in survival between patients with negative and positive HCV-Ab status.

The multivariate analysis using a Cox proportional hazards model stratified by associated liver disease indicated that age, degree of liver damage, AFP level, maximal tumor dimension, number of tumors, intrahepatic extent of tumors, extrahepatic metastasis, portal vein invasion, hepatic vein invasion, surgical curability, and free surgical margin were independent

**TABLE 2**  
Univariate Analysis of Patients with Hepatocellular Carcinoma

Variable	No. of patients (%)	Survival rate (%)		P value
		3 Yrs	5 Yrs	
Age				
< 60 yrs	4097 (33.8)	67.3	53.7	0.01
≥ 60 yrs	8021 (66.2)	66.8	48.4	—
Gender				
Male	9550 (78.9)	67.1	50.3	0.8
Female	2561 (21.1)	66.6	50.9	—
History of blood transfusion				
Present	2595 (25.9)	67.1	49.4	0.25
Absent	7435 (74.1)	67.7	51.5	—
Hepatitis B surface antigen				
Positive	2295 (19.8)	64.9	53.0	0.57
Negative	9276 (80.2)	67.6	50.0	—
Hepatitis C virus antibody				
Positive	7577 (67.3)	68.4	49.8	0.25
Negative	3676 (32.7)	66.6	53.6	—
Degree of liver damage				
A	7362 (66.4)	72.3	56.1	0.0001
B	3299 (29.7)	60.9	42.9	—
C	429 (3.9)	44.2	26.7	—
α-Fetoprotein				
< 20 ng/mL	4980 (42.9)	77.1	61.5	0.0001
21–200 ng/mL	3296 (28.4)	67.2	47.0	—
201–1000 ng/mL	1504 (13.0)	58.7	41.5	—
1001–10000 ng/mL	1187 (10.2)	52.1	37.7	—
≥ 10,001 ng/mL	637 (5.5)	40.3	33.1	—
PIVKA-II				
< 100 mAU/mL	5352 (62.0)	75.3	57.3	0.0001
100–299 mAU/mL	839 (9.7)	67.8	53.9	—
300–499 mAU/mL	421 (4.3)	59.1	39.6	—
500–999 mAU/mL	502 (5.8)	53.1	36.5	—
> 1000 mAU/mL	1525 (17.7)	48.6	33.5	—
Maximal tumor dimension				
≤ 2.0 cm	2320 (21.0)	67.7	66.3	0.0001
2.1–5.0 cm	5956 (53.9)	70.4	52.9	—
5.1–10.0 cm	1946 (17.6)	53.0	37.5	—
> 10.0 cm	819 (7.4)	44.5	31.9	—
No. of tumors				
1	8412 (75.3)	73.0	56.5	0.0001
2	1655 (14.8)	68.2	45.0	—
≥ 3	1108 (9.9)	44.4	26.5	—
Intrahepatic extent of tumor <sup>a</sup>				
H0	1866 (17.1)	80.7	65.1	0.0001
Hs	3597 (33.0)	73.6	54.9	—
H1	2813 (24.0)	68.3	50.3	—
H2	2228 (20.4)	58.3	43.0	—
H3–H4	604 (5.5)	36.5	26.3	—
Extrahepatic metastasis				
Absent	11,644 (98.7)	67.7	50.9	0.0001
Present	150 (1.3)	20.5	14.9	—
Growth type				
Eg	9836 (92.6)	69.9	52.6	0.0001
Ig	798 (7.4)	54.8	41.8	—
Capsular formation				
Absence	2,670 (24.0)	70.0	55.5	0.037
Presence	8,433 (76.0)	68.1	50.7	—
Septum formation				
Absence	5249 (50.2)	71.3	54.7	0.0001
Presence	5202 (49.8)	66.7	49.7	—
Portal vein invasion				
Absence	8508 (76.5)	74.9	57.2	0.0001
Presence	2609 (23.5)	48.0	34.5	—
Hepatic vein invasion				
Absence	9951 (91.0)	71.3	54.1	0.0001
Presence	983 (9.0)	44.3	33.7	—
Bile duct invasion				
Absence	10,637 (96.6)	69.8	52.9	0.0001
Presence	370 (3.4)	41.8	31.6	—
Surgical curability				
Absolute curative	2239 (20.5)	81.2	65.7	0.0001
Relative curative	5434 (49.7)	72.5	55.6	—
Relative noncurative	2622 (24.0)	58.6	41.9	—
Absolute noncurative	648 (5.9)	35.8	19.7	—
Surgical free margin				
Presence	6349 (57.7)	72.0	56.0	0.0001
Absence	4652 (42.3)	64.3	46.7	—
Associated liver disease				
Normal	1064 (11.1)	69.5	58.2	0.0001
Chronic hepatitis	3359 (35.1)	74.9	61.0	—
Cirrhosis	5142 (53.8)	65.3	46.9	—

PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; Eg: expansive growth (well demarcated border); Ig: infiltrative growth (poorly demarcated border).

<sup>a</sup> H0: a solitary tumor measuring ≤ 2.0 cm in greatest dimension with no vascular invasion; Hs: tumor(s) limited to 1 subsegment (Couinaud segment); H1: tumor(s) limited to 1 segment; H2: tumor(s) limited to 2 segments; H3: tumor(s) limited to 3 segments; H4: tumor(s) involving > 3 segments.

**TABLE 3**  
Multivariate Analysis Using the Stratified Cox Proportional Hazard Model by Associated Liver Disease

Variable	HR	95% CI	P value
Age (≥ 60 yrs vs. < 60 yrs)	1.22	1.11–1.33	0.0001
Degree of liver damage (C, B, A)	1.26	1.17–1.35	0.0001
α-fetoprotein (ng/mL)			
21–200 vs. ≤ 20	1.35	1.22–1.50	0.0001
201–1000 vs. ≤ 20	1.53	1.34–1.74	0.0001
1001–10,000 vs. ≤ 20	1.57	1.36–1.80	0.0001
> 10,000 vs. ≤ 20	1.64	1.38–1.96	0.0001
Maximal tumor dimension (cm)			
2.1–5.0 vs. ≤ 2.0	1.38	1.22–1.56	0.0001
5.1–10.0 vs. ≤ 2.0	2.04	1.75–2.38	0.0001
> 10.0 vs. ≤ 2.0	2.53	2.07–3.09	0.0001
No. of tumors (multiple vs. solitary)	1.19	1.05–1.35	0.008
Intrahepatic extent of tumor <sup>a</sup>			
H2 vs. H1 or less	1.08	0.96–1.21	0.2
H3/H4 vs. H1 or less	1.03	1.07–1.57	0.007
Extrahepatic metastasis (present vs. absent)	2.19	1.55–3.09	0.0001
Growth type (Ig vs. Eg)	1.17	0.99–1.38	0.06
Capsular formation (present vs. absent)	1.08	0.97–1.38	0.17
Septum formation (present vs. absent)	0.97	0.89–1.06	0.53
Portal vein invasion (present vs. absent)	1.46	1.31–1.62	0.0001
Hepatic vein invasion (present vs. absent)	1.17	1.01–1.36	0.03
Bile duct invasion (present vs. absent)	1.0	0.79–1.27	0.98
Surgical curability (absolute noncurative vs. others)	1.4	1.18–1.65	0.0001
Surgical free margin (positive vs. negative)	1.1	1.01–1.20	0.03

HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; Eg: expansive growth (well demarcated border); Ig: infiltrative growth (poorly demarcated border).

<sup>a</sup> H0: a solitary tumor measuring ≤ 2.0 cm in greatest dimension with no vascular invasion; Hs: tumor(s) limited to 1 subsegment (Couinaud segment); H1: tumor(s) limited to 1 segment; H2: tumor(s) limited to 2 segments; H3: tumor(s) limited to 3 segments; H4: tumor(s) involving > 3 segments.

prognostic predictors for patients with HCC (Table 3). During the last decade, operative mortality was 2.3% in 1990–1991, 2.0% in 1992–1993, 1.4% in 1994–1995, 1.5% in 1996–1997, and 0.6% in 1998–1999.

## DISCUSSION

The previous LCSGJ report analyzed predictive factors for prognosis of approximately 5800 patients who underwent liver resection for HCC between 1982 and 1989.<sup>2</sup> In the current study, we analyzed a large cohort of > 12,000 patients who underwent liver resection for HCC between 1990 and 1999 in a nationwide survey of primary hepatic cancer in Japan. The development of new diagnostic techniques, such as dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging, has led to an increase in patients who had negative HBs-Ag status with low AFP levels, small tumors, and portal vein invasion compared with our previous report.<sup>2</sup> The number of patients doubled during the last decade, and the patients' profiles have changed. Advances in therapeutic techniques and perioperative patient care have improved long-term outcomes after radical resection for HCC. In the current study, we analyzed patients with HCC in Japan in the 1990s,

during which the 5-year survival rate improved to 50.5% compared with < 40% in the 1980s.<sup>2</sup> The overall cumulative survival rate was better than the rates reported in series from Asian and Western countries.<sup>9,10</sup> Operative mortality also improved to < 1.0% in 1998–1999, compared with > 3.0% in 1982–1987.<sup>2</sup> Therefore, prognostic factors for patients with HCC should be reevaluated.

In our previous study, the univariate analysis showed significant differences for 13 of 14 factors; and multivariate analysis using the Cox proportional hazards model showed that 3 tumor factors (tumor size, number of tumors, portal vein invasion), 3 clinical factors (age, AFP level, and associated liver disease), and 1 operative factor (surgical curability) were independent predictors of long-term prognosis for patients with HCC. In the univariate analysis for the current study, 18 of 21 factors showed significant differences; and the multivariate analysis, which was stratified by associated liver disease, found that 6 tumor factors (tumor size, number of tumors, intrahepatic extent of tumor, extrahepatic metastasis, portal vein invasion, and hepatic vein invasion), 3 clinical factors (age, degree of liver damage, and AFP level), and 2 operative factors (surgical curability and free surgical margin) were independent prognostic factors for overall survival. Thus, tumor size, number of tumors, and portal vein invasion are well known prognostic factors after resection in patients with HCC.

With regard to tumor size, some reports have shown that patients with tumors that measured  $\leq 5$  cm in greatest dimension had a better prognosis compared with patients who had tumors > 5 cm. A new International Union Against Cancer (UICC) TNM classification system makes use of 5 cm as a tumor cut-off size.<sup>11</sup> However, establishing a screening program for HCC in patients who are at high risk for hepatitis virus infection will increase the diagnoses of small sized HCC tumors. In the current study, the percentage of patients with tumors that measured  $\leq 2$  cm increased to 21% of all patients, compared with 16% of all patients in our previous report. Three-fourths of patients had tumors that measured  $\leq 5$  cm. Patients who had tumors that measured  $\leq 2$  cm had a significantly better prognosis compared with patients who had tumors that measured 2–5 cm. Therefore, in the TNM classification system proposed by the LSCGJ,  $\leq 2$  cm is the tumor cut-off size.<sup>12</sup>

Hepatic vein invasion was not evaluated as a prognostic factor in the previous study,<sup>2</sup> because only a few patients had hepatic vein invasion. In this large-scale study, however, hepatic vein invasion was an independent prognostic factor, along with portal vein invasion, although the rate of hepatic vein invasion

was only 9.0%. Conversely, bile duct invasion was not a predictor in the multivariate analysis, although there were significant differences in survival in the univariate analysis between patients with and without bile duct invasion. Bile duct invasion occurred along with vascular invasion in most patients, which may explain these findings.<sup>13</sup>

Most patients with HCC have HBV or HCV infection. The long-term survival of patients with HCC who have different hepatitis viral infections has been controversial.<sup>14,15</sup> In the current study, there was no significant difference in survival stratified by either hepatitis B or hepatitis C serology; although, in the previous report, patients who had negative HBsAg status had a better prognosis compared with patients who had positive HBsAg status. Conversely, associated liver disease was an important prognostic factor. Patients who had normal livers and chronic hepatitis had a better prognosis compared with patients who had cirrhosis, although there were no significant differences between patients with normal livers and patients with chronic hepatitis. To select adequate therapeutic options for patients with HCC, prognosis should be assessed at the time of preoperative clinical assessment. The degree of liver damage classification, defined by preoperative clinical data similar to the Child–Pugh classification system, was a significant predictor. The degree of liver damage classified by preoperative clinical data was more useful than histologic evaluation of associated liver disease, not only to estimate hepatic functional impairment for determining the appropriate surgical procedure but also to predict patient prognosis.

Serum levels of the tumor markers AFP and PIVKA-II were associated with significant differences in survival. Furthermore, AFP was an independent prognostic factor. We reported previously that AFP and PIVKA II were indicators of a poor prognosis in patients with HCC.<sup>2,3</sup> The Cancer of the Liver Italian Program investigators also reported that AFP was an independent prognostic factor.<sup>16</sup> Koike et al. reported that the PIVKA-II (des- $\gamma$ -carboxy prothrombin) level was the most useful predisposing clinical parameter for the development of portal vein invasion.<sup>17</sup> However, PIVKA-II was recognized as a useful tumor marker for HCC only in the late 1990s, and it was not examined in 30% of patients in the current study. Therefore, PIVKA-II was not included in our multivariate analysis. Recently, some reports have shown that Lens culinaris agglutinin-reactive AFP is another useful predictor for HCC.<sup>18</sup> These three markers should be evaluated further to determine which tumor markers will be useful in the near future for clinical screening and for determining prognosis in patients with HCC.

Surgical curability was an important prognostic factor. Patients who underwent absolute noncurative resection in which residual tumor remained had a significantly worse survival compared with patients who underwent other types of surgical resection. Llovet et al. reported that the median survival of patients with unresectable HCC who were managed with systematic treatment was 17 months; and their 1-year, 2-year, and 3-year survival rates were 54%, 40%, and 28%, respectively.<sup>19</sup> Those results were similar to the survival results for patients in the current study who underwent absolute noncurative resection. Cytoreduction surgery for HCC does not contribute to improved outcome. Free surgical margin was another important prognostic factor. To avoid tumor recurrence, it is important to perform liver resection with adequate free margins, because microsatellite nodules and histologic venous permeation have been found in adjacent, apparently noncancerous liver.<sup>20</sup>

Overall, within 5 years after they underwent liver resection, 80% of patients developed recurrent disease, and the most common cause of postoperative death was HCC, either due to tumor recurrence or due to multicentric carcinogenesis in the remnant liver. Local ablation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of recurrent tumors have contributed to improvements in the prognosis for patients with HCC. Liver transplantation is another surgical modality for patients with HCC who have severely impaired liver function, although few Japanese patients underwent liver transplantation in the 1990s. New postoperative adjuvant therapies with interferon may be crucial in reducing the rate of recurrence, especially recurrent multicentric carcinogenesis.<sup>21</sup> However, it remains unknown whether this treatment improves survival.

There are some differences between the recent UICC<sup>11</sup> and LCGJ TNM staging systems.<sup>12</sup> The major differences between these two TNM staging systems are the tumor cut-off size discussed above and the extent of vascular invasion. Some studies reported that microscopic vascular invasion reflected on prognosis after resection.<sup>22,23</sup> For patients with HCC, several effective, nonsurgical modalities were applied, such as transcatheter arterial chemoembolization, local ablation therapy, etc. Therefore, it is important that patients with HCC select adequate therapeutic options based on a reliable prognostic preoperative assessment using imaging studies and clinical data, and not based on histopathologic reviews of resected specimens. The results of the current study, in which we reevaluated prognostic factors for patients who underwent liver resection using a recent, large-scale data base, will provide useful information with which

to evaluate these TNM staging systems. Recently, new staging systems for HCC reflecting tumor status and liver functional status also have been proposed by several groups, such as the Cancer of the Liver Italian Program score,<sup>16</sup> the Barcelona Clinic Liver Cancer stage,<sup>24</sup> and the Japan Integrating Staging score.<sup>25</sup> It will be necessary in the future to establish a common international staging system to guide discussions of treatment for patients with HCC.

## REFERENCES

1. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg.* 1990;211:277-287.
2. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1994;74:2772-2780.
3. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology.* 2000;32:1224-1229.
4. Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Semin Liver Dis.* 1999;19:297-309.
5. Takikawa Y, Suzuki K, Yamazaki K, et al. Plasma abnormal prothrombin (PIVKA-II): a new and reliable marker for the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1992;7:1-6.
6. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology.* 1995;21:650-655.
7. 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.* 1996;334:693-699.
8. Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of primary liver cancer. first English edition. Tokyo: Kanehara & Company, Ltd., 1997.
9. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 1995;169:28-34.
10. Lau H, Fan ST, Ng IO, Wong J. Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer.* 1998;83:2302-2311.
11. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors, 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.
12. Makuuchi M, Belghiti JB, Belli G, et al. IHPBA concordant classification of primary liver cancer: working group report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:26-30.
13. Satoh S, Ikai I, Honda G, et al. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery.* 2000;128:779-783.
14. Wu CC, Ho WL, Chen JT, Tang JS, Yeh DC, P'eng FK. Hepatitis viral status in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86:1391-1396.
15. Yamanaka N, Tanaka T, Tanaka W, et al. Correlation of hepatitis virus serologic status with clinicopathologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1997;79:1509-1515.