

図4 HCV トランスジェニックマウスでのインスリン抵抗性 (森屋)
 a : Glucose tolerance test,
 b : Insulin tolerance test
 *有意差あり

第3に、C型肝炎ではインスリン抵抗性があった(図4)、Tgマウスにあったそれがタクロリムスによって改善していました。

HCV コア蛋白, ENV, NSという遺伝子群があって、私たちのTgマウスではそれぞれを作製しています。この三つの系統は、NS2から5まであります。ENV発現Tgマウスでは肝臓になにも起きないとがんもできません。コア発現Tgマウスの脂肪肝は雄のほぼ100%、雌の50%で、雌雄の差がありました。肝臓の腫瘍の発生は雄の30%、雌の10%で、16カ月齢以上のかなり長期になってはじめて出てきます。

Tgマウスの肝臓のなかに出ている蛋白の発現量は、使用したヒトのC型肝炎症例での肝臓です。つまり、過剰発現の状態ではありません。

中性脂肪を中心にたまっていて、それを構成し

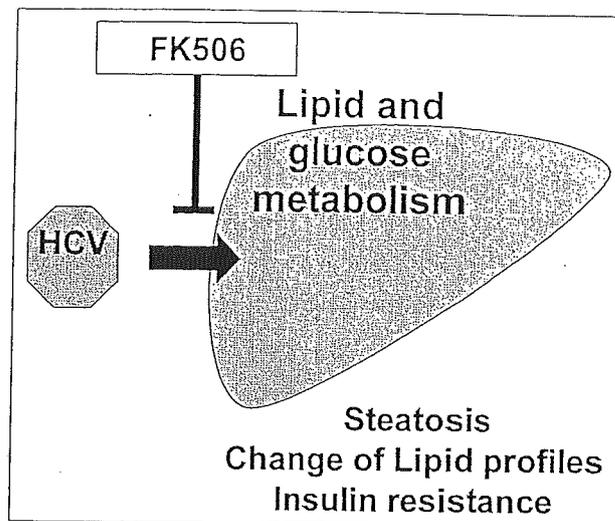


図5 HCVによる脂質代謝, 糖質代謝異常がタクロリムスによって改善 (森屋)

ているコレステロールエステル, 中性脂肪, リン脂質など脂肪酸を調べると、コア発現Tgマウスはノントランスジェニックマウス(以下、nTgマウス)に比して、C18:1という不飽和脂肪酸の量が非常に増えています。

それで、幕内雅敏教授らのご協力で、数は限られているのですが、C型肝炎陽性とB型肝炎陽性、それから大腸がんの肝転移のB型とC型陰性の患者さんを比較したら、これも中性脂肪において、C型肝炎では脂肪酸の組成のC18の脂質量の変化が、つまり脂肪酸の組成の変化が起きていることがわかりました。

ということで、コア発現Tgマウスは、肝臓で脂質量の増加ならびに構成脂肪酸分画において不飽和脂肪酸の増加が認められました。上記の変化は、ヒトの肝臓組織でも限られた数ですが確認されました。

その機序としては、どうも活性酸素、ミトコンドリアの障害にありそうです。のちに電子顕微鏡でみると、コアが核やミトコンドリアにもたまっていることがありました。過酸化脂質のフォスファチジルコリン、フォスファチエタノールアミンは、若年ではあまり差が出てきませんが、16カ月齢を過ぎたものに関してのみ増えてきます。若いうちは、スカベンジャーのカタラーゼやグ

ルタチオンの量や活性の変化は起きていますが、12カ月齢ぐらいまでは過酸化脂質の量は増えません。

面白いのは、若年でもアルコールを負荷すると、コア発現 Tg マウスだけは過酸化脂質が増えます。ミトコンドリア DNA の欠失をみると、nTg マウスは19カ月齢ではじめて欠失が出てきますが、Tg マウスは2カ月でうっすら出て、9カ月齢では明らかに欠失が出ています。

電顕でみると、Tg マウスは肝臓のミトコンドリアの外膜の形態異常が認められます。nTg マウスではありとあらゆるところでミトコンドリアに形態異常が出てきます。コアが核にも存在しているのが確認されています。

コアは主に細胞質の脂肪滴の周りに存在していますが、私は単純に、ミトコンドリアのどこかがやられているのではないかと考え、電子伝達系を調べました。電子伝達系はI、II、III、IVとあって、どうもIがやられている可能性がありました。

AKBRは肝臓内の動脈血のレドックス状態の反映ですが、コア発現 Tg マウスではNADH/NAD⁺の比が大きくなっています。

コアを発現する培養細胞とコントロール細胞について、NADHを蛍光顕微鏡でみてみるとコアの存在の有無ではそんなに差はありません。ところがアルコールを加えると、コントロールの状態ではNADHはそんなに増えないのですが、コアがある状態では蓄積されています。

ただ、過酸化水素を指標にミトコンドリア活性酸素を測定してみると、コアがあってもそんなに増えません。単純に、活性酸素が増えるというパターンではなさそうだということがわかりました。

コアによってcomplex Iでなにか阻害が起きていそうですが、機序はわかりません。ともかくNADHからNAD⁺にいく効率が下がります。最終的には、通常の状態よりはNADH/NAD⁺の比が増加した形でシフトしている可能性が高いです。ATPも少し下がっています。

これはまだ途中ですが、タクロリムスとプラセ

ボを6カ月齢のコア発現 Tg マウスとnTg マウスにそれぞれ加えてみました。トータルの脂肪酸の量の比較は、Tg マウスで減っている傾向があります。プラセボ投与群は肝臓に脂肪が蓄積していますが、タクロリムス投与群では減る傾向にあります。nTg マウスはそんなに差はありません。

先ほどの脂肪酸の組成、C18:1などは、Tg マウスのタクロリムス投与群はプラセボ投与群と異なってnTg マウスに近づいていくことがわかります。パルミチン酸とC16:0とC16:1も調べてみましたが、これもよく改善していることがわかります。これはnTg マウスも改善します。

面白いのは、血糖値はTg マウスとnTg マウスとそれほど差がありませんが、Tg マウスはインスリンが高いですね。つまり、インスリン抵抗性がTg マウスには存在しています。これは、C型肝炎患者はインスリン抵抗性があることの、マウスモデルでの証明です。

どうもC型肝炎は代謝性の変化—脂肪代謝や脂質代謝、糖代謝に影響を及ぼすわけですが、タクロリムスはこの糖代謝の異常を改善するようです。脂質代謝のなかでも脂肪酸組成の変化なども改善しているという機序が考えられます(図5)。

高田 タクロリムスはインスリンの産生そのものを抑える作用もあるのではないのでしょうか。

森屋 インスリンレセプターが多くなっているのか、あるいは肝臓の代謝そのものの変化がおきるのか……。インスリン抵抗性は肝臓と筋肉と脂質と、その三つのバランスで決まります。細かい機序はわかりません。ラットにタクロリムスを投与すると、インスリンレセプターのアップレギュレーションが起きているという報告は出ていますから、結果と結びつくといえます。

高田 臨床的には、副作用として糖尿病がありますね。

森屋 タクロリムスの高血糖はインスリン分泌抑制ですが、HCVによる高血糖はインスリン抵抗性といわれています。

古川 タクロリムスがTg マウスのどこに働いているかはまだわかっていないですね。ほかの薬剤はどうですか。

森屋 いま試しているところです。

前回のアメリカ肝臓学会では小池和彦教授が参加したのですが、まったく偶然に、移植前後でなにが改善しているか、BMIから代謝に関することを検討して、タクロリムスがインスリン抵抗性を改善しているという報告は確か出ていたようです。

今後の展望

古川 最後に、HCV陽性肝移植について今後の展望をお願いします。

森屋 PEG-IFNが出てきたので、おそらくどの施設もPEG-IFNとリバビリンに変わっていくのだろうとは思いますが。しかもIFN単独は1年間保険がききます。いままでは6カ月しかききませんでしたから、IFN単独と組み合わせることによって1年間は少なくとも保証されます。

菅原 私も森屋先生の意見に賛成です。PEG-IFNは少し期待が持てると思います。

高田 古川生先生の施設も行っていたDFPP (double filtration plasmapheresis)の治療をやってみようと考えてます。高ウイルス量の患者さんにDFPPでウイルスを減量してIFNを併用する療法を、倫理委員会を通して来週から1例目を行う予定です。

古川 私たちもIFNにDFPPを併用した治療を数例経験し、HCV-RNAの低下をみています。いい結果が出るようがんばってください。

高田 あれは血液浄化法ですから簡単な治療ではありません。ABO血液型不適合移植の患者さんは、免疫抑制療法が強くて移植後のウイルス量が多いこともあります。不適合による液性拒絶を防ぐために術前に血漿交換を行うのです。ですから、血液浄化に抵抗がないのではないかとと思われるので、まずそういう人を対象にしてみようと思っています。

菅原 DFPPは術前に考えられるのですか。

高田 術後に行います。

古川 術後3週目ぐらいからですか。

高田 もう少し経ってからです。やはり状態が安定してからになります。

古川 いままでのデータでも、DFPPでHCV-RNAが50万IU/mL以上なら下がるけれど、50万IU/mL以下では効果がないような結果です。時期としてはHCV-RNAが50万IU/mL以上に上がるときで、術後1カ月ぐらいしてからなのかとは思いますが。

では、このへんで終わりとさせていただきます。今後のみなさんのご健闘を祈ります。本日はお忙しいところお集まりいただき、誠にありがとうございました。

6. 肝細胞癌と肝移植

山田 貴子* 田中 紘一** 高田 泰次*
伊藤 孝司* 小倉 靖弘** 大門 貴志***

1. はじめに

日本では年間約3万5千人が肝細胞癌で死亡し、その死亡数は年々増加傾向にある。本邦における肝細胞癌の特徴として、その約90%が背景にB型またはC型肝炎による慢性肝炎、肝硬変を伴っていることが挙げられる。つまり肝細胞癌患者の予後は腫瘍の進展だけでなく、肝機能によりかなり大きく左右されるわけである。最近、ハイリスク群に対する定期的スクリーニングや画像診断の進歩により、肝細胞癌が比較的早期に発見できるようになった。しかし依然として、癌の多発症例および肝予備能低下症例には、肝切除、エタノール注入療法(PEI)、ラジオ波(RFA)などの積極的な治療ができない場合が存在する。肝細胞癌患者全体の予後向上のために、それぞれの症例に応じた治療選択が極めて重要であり、選択肢の一つが肝移植である。

海外においては脳死肝移植が大部分を占めるため、臓器の相対的不足を考慮して、肝予備能・腫瘍因子のため移植以外の治療選択がなく、かつ移植後腫瘍再発のリスクが少ないことを適応基準とすることが、世界共通のコンセンサスであった¹⁻³⁾。その中でも1996年にMazzaferroらの提唱したMilan criteria⁴⁾(表1)は、肝細胞癌に対する移植のglobal standardとして評価され、米国や多くの国で適応基準として用いられている。Milan criteria内であれば、非腫瘍合併症例におけるlong termの移植成績と変わらないという点で高い評価を得ている。わが国でも2001年にMilan criteriaに適合する肝細胞癌患者は、脳死肝移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録が可能となった。しかし問題は、本邦においては脳死肝移植が極端に少なく、生体肝移植が肝移植の大部分を占めているということである。実際に移植件数全体をみても、全国で生体肝移植は2667例が行われているのに対し、脳死肝

移植は25例(2003年末)⁵⁾である。したがって、肝細胞癌患者における移植が欧米と同様にわが国で現実的な治療選択の一つになり得るには、生体肝移植の発展が大きな鍵をにぎる。Milan criteriaに該当する症例に限定されているが、2004年1月に肝細胞癌に対する生体肝移植の保険適用が認められた。これは欧米では標準的治療とされている肝移植が日本においても選択肢の一つとして位置づけられたことを意味し、非常に大きな進歩と言える。

2. 肝細胞癌患者に対する生体肝移植の適応基準について

生体肝移植は脳死肝移植と異なり、ドナーとなる方はただ1人の血縁・夫婦関係にあるレシピエントに肝臓を提供する。よって適切なinformed consentが得られれば、保険適応外ではあるもののMilan criteriaを超える場合でも移植が可能であり、実際我々の施設における肝細胞癌患者の移植の約半数が、Milan criteriaを超える症例である。これまでの成績から⁶⁾、Milan criteriaに適合する肝細胞癌を肝移植の適応基準にすることに議論の余地はないと考えるが、Milan criteriaより進行した肝細胞癌への移植は、適応基準およびその成績とも検討すべき課題が多い。京都大学では1999年2月から「肝外病変がない、肝内主要血管に腫瘍の浸潤を認めない」ということを適応基準(表1)として、生体肝移植を行ってきた。最初の20例の成績を評価した上でさらに実績を積み重ねるべきと判断し⁷⁾、現在に至るまでこの適応基準を継続している。このようなMilan criteriaを逸脱する症例にも移植を行っていることは、決して稀なことではなく、海外においても脳死ドナーが得られれば、Milan criteriaを逸脱する症例にも移植を適応すべきであるという積極的な考え方がある。UCSFのYaoら⁸⁾は腫瘍サイズと個数でMilan criteriaを超える基準を提唱し(UCSF criteria)(表1)、1,5年生存率が90,75%という良好な成績を示している。このことから適応基準拡大を求め実績を示すことには大きな意義があると思われる。本稿では、京都大学での

* 京都大学移植外科

** 神戸中央市民病院移植外科

*** 先端医療振興財団臨床研究情報センター研究部

表 1: 肝細胞癌における肝移植適応基準

■ Milan criteria	1) 腫瘍径 3 cm 以下で腫瘍数 3 個以内 2) 腫瘍径 5 cm 以下で単発
■ UCSF criteria	1) 腫瘍径 4.5 cm 以内で腫瘍数 3 個以内, かつ腫瘍径の合計が 8 cm 以内 2) 腫瘍径が 6.5 cm 以内で単発
■ 京都大学での criteria	肝外病変がない, かつ肝内主要血管への腫瘍浸潤がない

表 2 患者背景

症例数(男女比)	: 114 (M 79 ; F 35)
年齢(歳)	: median 53.7 (22~69 歳)
観察期間(月)	: median 23.7 (0~75 months)
原疾患	: HCV 66, HBV 37, Alcoholic 3, PBC 3, others 5
Child-Pugh score	: A 17, B 41, C 56
MELD score	: <10 : 20, 10-20 : 60, 20-30 : 28, >30 : 6
TNM stage	: TNM I 16, II 39, III 46, IV-A 2, Incidental 11
TNM stage(UICC)	: TNM I 17, II 22, III 13, IV-A 51, Incidental 11
Milan criteria	: Within 55, Out of 48, Incidental 11
移植前治療歴	: no previous therapy 30 previous therapy TAE 69 PEI, RFA 53 Hepatectomy 15

京都大学, 肝細胞癌に対する生体肝移植症例(1999. 2~2005. 4)

criteria における long term の成績および, 予後因子を解析した。

3. 京都大学における生体肝移植

1) 症例

1999年2月から2005年4月の間に生体肝移植を施行した成人患者のデータを retrospective に評価し, 移植時の摘出肝において組織学的に肝細胞癌を認めた114例を解析対象とした。患者背景(表2)は, 男女比79:35, 年齢22~69歳(中央値53.7歳), うち, 60歳以上が31人(27%)であった。HBVまたはHCV関連肝硬変の合併を103例(90%)に認め, 移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが17例, Bが41例, Cが56例であった。本邦における原発性肝癌取り扱い規約(4版)による術前の進行度分類では, Stage I, II, III, IV-Aがそれぞれ16, 39, 46, 2例であり, incidental tumorを11例に認めた。肝細胞癌の初発に対する移植は30例であり, なんらかの治療後の再発に対する移植は84例であった。前治療の内容は肝切除15例, PEI・

RFA 53例, TAE/TAI 69例(重複あり)であった。移植後観察期間は1~75カ月(中央値23.7カ月)である。

生体ドナーに関しては, 年齢19~64歳(中央値41.0歳), レシピエントとの関係は夫婦間, 親子間, 兄弟間, 三親等以上間でそれぞれ, 42, 47(うち, 子から親へ43例), 23, 2例であり, 114例中14例(12.3%)が血液型不適合間の移植であった。

移植前診断でStage III以上の症例は, 術中無肝期にEpirubicin hydrochloride (10 mg/m²) の点滴静注を行い, 移植後は全例で, 摘出肝の病理組織学的な検討の上, pTNM Stage III以上の症例に, 同剤による術後補助化学療法を行っている。移植後はCTスキャンおよび, α フェトプロテイン(AFP)測定を定期的に行い, 腫瘍再発が確認された場合には積極的にlocal regulationを行っている。

2) 成績

114例中23例に非腫瘍再発死亡(20%, 非再発死亡時)を認め, 15例(13.2%, 再発時)に移植後の肝臓

表3 非再発群と再発群との比較

		非再発群(n=99)	再発群(n=15)
年齢(平均±SD)		54.6±8.0	47.8±13.1
原疾患	HCV	59	7
	HBV	31	6
	alcohol	3	0
	other	6	2
AFP (ng/ml)	>1000	11(11.1%)	7(46.7%)
	≤1000	88(88.9%)	8(53.3%)
PIVKA-II (mAU/ml)	>1000	8(8%)	6(40%)
	≤1000	91(92%)	9(60%)
腫瘍因子(病理学的検索)			
腫瘍数(中央値)		8.85(1-176)	40.8(2-380)
最大腫瘍径(平均±SD, cm)		2.95±1.9	5.70±5.0
組織型	well	19%	0%
	moderate	66%	46%
	poor	15%	54%
脈管侵襲	vp 0	69%	33%
	vp 1	27%	40%
	vp 2	0%	20%
	vp 3	4%	7%
	vv(+)	5%	0%
	n(+)	1%	0%

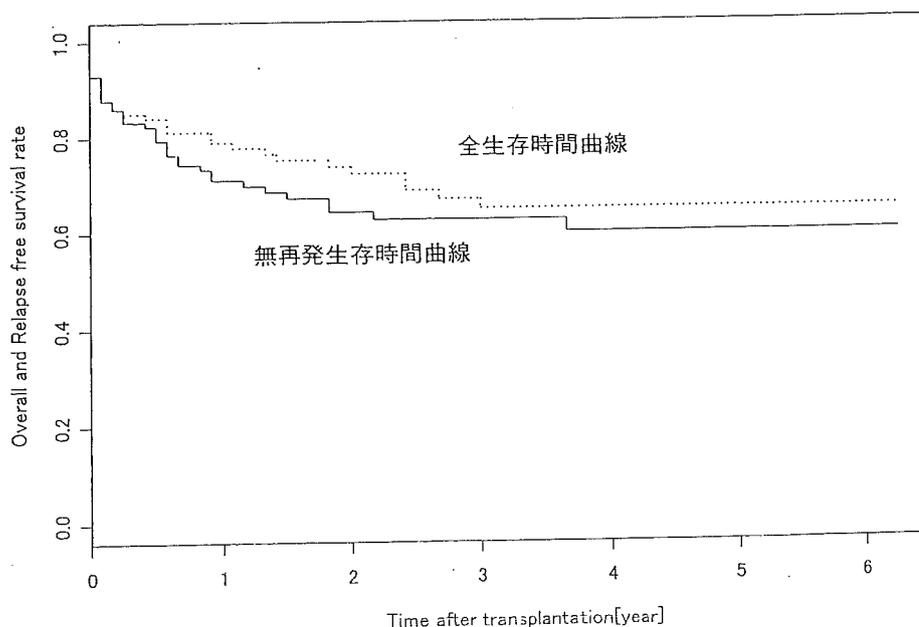


図1 5年生存率と無再発生存率：肝細胞癌に対する生体肝移植を施行した全114例の移植後5年生存率は65.0%、5年無再発生存率は60.1%であった。

腫瘍再発が確認された(表3)。非再発死亡群における手術から死亡までの期間は、1年以内が22人で、そのうち8人が1ヵ月以内であった。1年以上生存した1名

は、C型肝炎の再発により22ヵ月目に死亡した。再発群における移植から腫瘍再発までの期間は中央値13.1ヵ月で範囲3~44ヵ月と多様であり、15名中6名が現

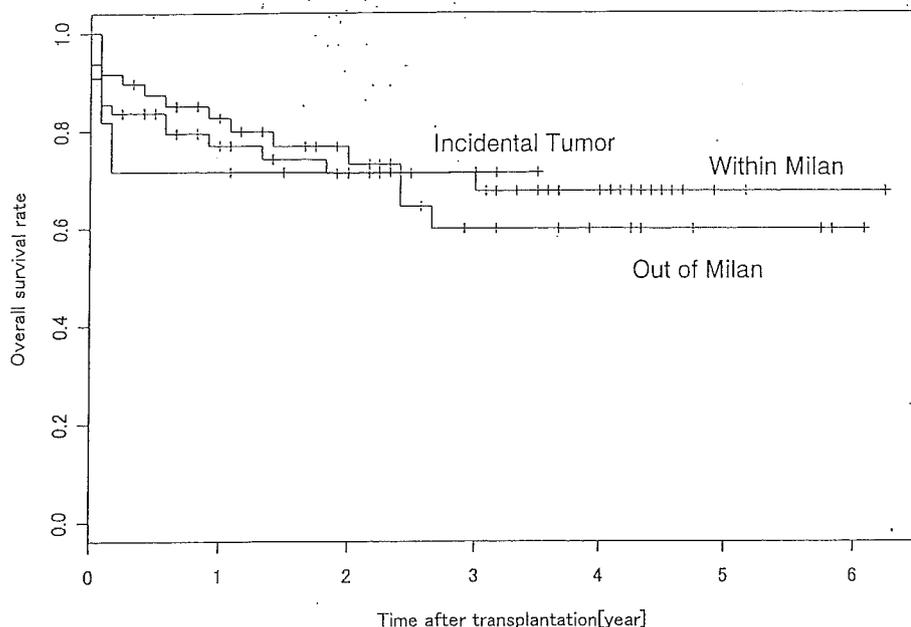


図2 Milan criteria と移植後生存率：Incidental tumor(n=11)を除くと、5年生存率は Milan criteria 内群(n=55)、Milan criteria 外群(n=48)でそれぞれ 67.8%、60.0%であった。(n.s.)

在生存中である。再発の認められた部位は肺(9例)がもっとも多く、次に移植肝(6例)、骨(5例)、副腎・リンパ節・横隔膜(2例)、脳(1例)の順であった(重複あり)。

京都大学における肝細胞癌に対する移植成績は、全114例での検討において、5年全生存率65.0%、5年無再発生存率60.1%であった(Kaplan-Meier)(図1)。術前の癌の進行度別に5年生存率をみると Stage I, II, III, IV-A ではそれぞれ77.2%、62.8%、30.8%、100%であり、全体として進行度が進むにつれて低下する傾向にあった。ただし、術前より画像上門脈腫瘍栓を認めていた stage IV-A の2例は現在無再発生存中である(無再発生存時間はそれぞれ75カ月、8カ月である)。Incidental に腫瘍が確認された症例を除く103例のうち、術前診断において Milan criteria を満たす症例(55例)と Milan criteria を超える症例(48例)とを比較すると、5年生存率はそれぞれ67.8%、60.0%であり、ログランク検定の結果統計学的には両群の生存時間に有意な差を認めなかった($p=0.92$)(図2)。生存時間の有意な予後因子は、ログランク検定による単変量解析の結果、組織型と PIVKA-II であった($p<0.01$)(表4)。

また、非癌死を打ち切りとした場合の全体の累積再発率は5年で22.7%であった。5年累積再発率につい

て Milan criteria を満たす群と Milan criteria を超える群とで比較すると、それぞれ16.3%、33.7%と有意差を認めた($p<0.05$)(図3)。再発の予後因子の検討は、術前の最大腫瘍径が5 cm を超える、Milan criteria を超える、AFP 値が1000 ng/ml 以上、PIVKA-II が1000以上の症例、摘出標本での病理学的検討で最大腫瘍径が5 cm を超える、腫瘍数が3個を超え、Milan criteria を超える、組織型が低分化、門脈浸がvp1あるいはvp1-3、の症例で、再発時間が有意短くなることが示唆された($p<0.05$)(表5)。これらCox 比例ハザード・モデルに基づく多変量解析を行うと、PIVKA-II が1000以上(risk ratio 7.612, $p=0.0006$)と組織型が低分化(risk ratio 5.587, $p=0.0023$)が再発に対する独立した予後因子として選定された。

4. Discussion

京都大学における肝細胞癌に対する生体肝移植の成績を解析した結果、全生存率は現時点の評価では Milan criteria 外と Milan criteria 内では統計的な有意差を認めなかったが(67.8%、vs.60.0%)、累積再発率見るとやはり両者の間には有意差を認めた(16.3% vs.33.7%, $p<0.05$)。また、術後の病理学的検索にて Milan criteria 内であった症例の中に再発例は認めなかったことから、肝移植の肝細胞癌に対する根治

表 4 単変量解析による全生存時間におよぼす因子の検討

		症例数	(%)	5年生存率	p値
性別	男性	79	69.3	67.7	0.37
	女性	35	30.7	58.8	—
年齢	60>	31	27.2	77.9	0.35
	60≤	83	72.8	61.8	—
原疾患	HCV	66	57.9	61.7	0.27
	HBV	37	32.5	77.9	—
	Alcoh	3	2.6	66.7	—
	その他	8	7.0	37.5	—
Child-Pugh score	A	17	14.9	55.6	0.86
	B	41	36.0	66.2	—
	C	56	49.1	68.4	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.76
	>3	36	35.0	63.1	—
腫瘍数	≤3	67	65.0	65.0	0.99
	4-5	12	11.7	68.7	—
	≥6	24	23.3	64.5	—
腫瘍数	5≥	79	76.7	65.5	0.60
	≥6	24	23.3	64.5	—
Milan criteria	内	55	53.4	67.8	0.92
	外	48	46.6	60.0	—
TAE 治療歴	あり	69	60.5	65.0	0.9
	なし	45	39.5	65.3	—
PEI/RFA 治療歴	あり	53	46.5	65.1	0.63
	なし	61	53.5	65.1	—
肝切除歴	あり	15	13.2	71.8	0.46
	なし	99	86.8	63.9	—
移植前治療	あり	84	73.7	67.9	0.28
	なし	30	26.3	54.5	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.29
	>3	45	39.5	48.8	—
腫瘍数*	≤3	69	60.5	74.5	0.21
	4-5	14	12.3	57.9	—
	≥6	31	27.2	44.2	—
最大腫瘍径*	5≥	98	86.0	70.8	0.16
	5<	16	14.0	27.6	—
腫瘍存在範囲*	両葉	72	63.2	63.4	0.81
	片葉	42	36.8	68.3	—
皮膜形成*	あり	64	56.1	64.7	0.56
	なし	47	41.2	66.4	—
皮膜浸潤*	あり	42	36.8	59.7	0.08
	なし	47	41.2	84.1	—
肝静脈浸潤*	あり	6	5.3	55.6	0.49
	なし	108	94.7	65.8	—
門脈浸潤*	vp 2+vp 3	8	7.0	21.9	0.22
	vp 1	33	28.9	53.6	—
	vp 0	73	64.0	73.9	—
	vp 1+vp 2+vp 3	41	36.0	47.0	0.13
	vp 0	73	64.0	73.9	—
組織型*	高分化	72	63.2	83.2	0.01
	中分化	23	20.2	69.9	—
	低分化	19	16.7	37.6	—
リンパ節転移*	あり	1	0.9	0.0	<0.01

AFP (ng/ml)	なし	113	99.1	65.6	—
	>1000	18	15.8	26.9	0.07
	200-1000	13	11.4	75.2	—
	20-200	38	33.3	82.0	—
PIVKA-II (mAU/ml)	≤20	45	39.5	61.8	—
	>1000	14	13.9	15.6	<0.01
	500-1000	6	5.9	44.4	—
	300-500	4	4.0	100.0	—
	100-300	14	13.9	62.5	—
MELD score	≤100	63	62.4	77.4	—
	≤10	25	21.9	47.8	0.18
	10-20	59	51.8	67.2	—
	20-30	24	21.1	78.7	—
GRWR **	>30	6	5.3	50.0	—
	≥0.8	102	89.5	62.4	0.30
血液型	<0.8	12	10.5	81.5	—
	一致+適合	100	87.7	68.9	0.15
	不適合	14	12.3	23.6	—

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

** GRWR : graft-to-recipient weight ratio

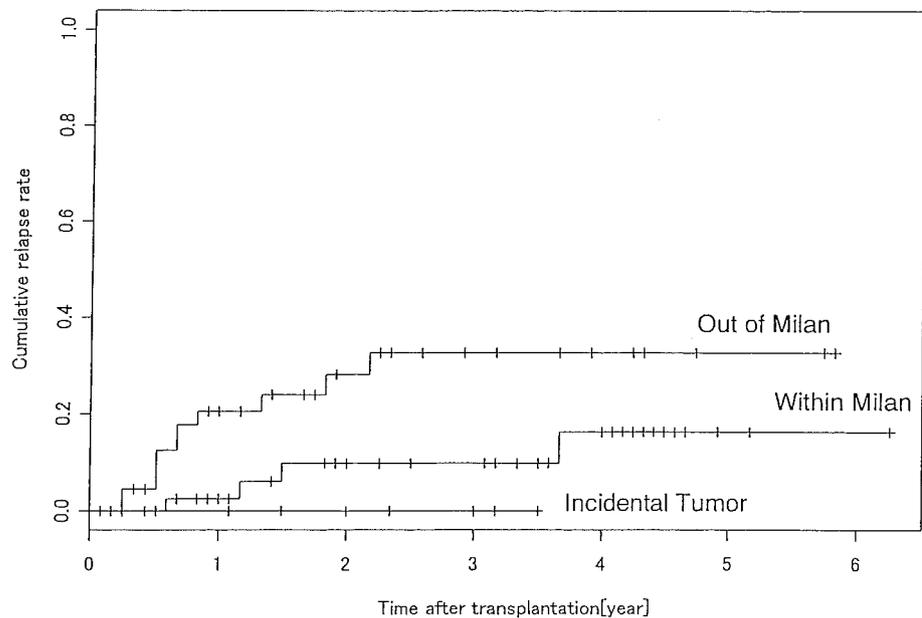


図3 Milan criteria と移植後累積再発率：Incidental tumor (n=11)を除くと、5年再発率はMilan criteria 内群(n=55), Milan criteria 外群(n=48)でそれぞれ16.3%, 33.7%であった。(p=0.037, log-rank test)

観点から見れば、Milan criteria が、京都大学での生体肝移植においても、すぐれた基準であることは証明できた。しかしながら生体肝移植の一方の側面である、「患者の延命を得る」治療という点から見ると、患者全生存率に差がないということで、現時点での基準、すなわち肝外転移がなく、かつ血管浸潤がないという基準を設け、継続することには意義があると考え。

次の問題は、Milan criteria 外であっても、どこまで応を拡大することが妥当であるかということである。Milan criteria 外の患者集団は heterogeneous な再因子を持った集団であって、腫瘍の大きさや個数とう基準だけでは、正確な予後予測ができない。進行細胞癌に対する肝移植適応を考える上でもっとも重要なことは、再発の予後予測因子であり、今までに、

表5 移植後肝細胞癌再発に関連する因子

		症例数	再発数	5年無再発率	p値
最大腫瘍径	5 \geq	91	10	80.8	<0.01
	5<	12	5	35.6	
術前 Milan criteria	内	55	4	83.7	0.0372
	外	48	11	67.3	
腫瘍数*	≤ 3	69	2	96	<0.01
	>3	45	13	49.2	
最大腫瘍径*	5 \geq	98	10	81.8	0.0103
	5<	16	5	46.4	
門脈浸潤*	vp 0	73	5	86.8	0.0269
	vp 1	33	6	67.7	
	vp 1	33	6	67.7	0.0686
	vp 2+vp 3	8	4	23.8	
	vp 0	73	5	86.8	<0.01
	vp 1+vp 2+vp 3	41	10	59.7	
組織型*	高分化	19	0	100.0	<0.01
	中分化	72	7	77.5	
	低分化	23	8	50.6	
術後 Milan criteria *	内	58	0	100.0	<0.01
	外	56	15	56.4	
AFP (ng/ml)	1000 超	18	7	39.9	<0.01
	200 超 1000 以下	13	2	77.8	
	20 以下	45	3	86.9	
	20 超 200 未満	38	3	83.1	
PIVKA-II (mAU/ml)	1000 超	14	6	16.0	<0.01
	500 超 1000 以下	6	1	80.0	
	300 超 500 以下	4	1	75.0	
	100 超 300 以下	14	0	100.0	
	100 以下	63	6	84.7	

*は摘出肝の病理組織学的検討によるものである。

腔内リンパ節転移、主要血管への浸潤、腫瘍の大きさ、組織型がこれらの因子として報告されている⁹⁾。今回の検討でも術後病理学的検索において、Milan criteria 外であった56人中41人が再発を認めていないことから、再発群の特徴を検討し、解析することによって、より強い再発関連因子、つまり絶対的に除外基準となる因子を得る必要がある。そして、我々はPIVKA-IIの値と再発率については興味ある結果を得た。すなわち、PIVKA-IIが1000以上群の予後が非常に悪く(図4)、今後早急に適応基準に加えるべき factor であると思われる。

同じく肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられるAFPについては、今回は独立した再発危険因子という結果が出なかったが、島田ら¹⁰⁾による移植後再発例の検討でも、AFPと比べてPIVKA-IIの値が再発予知マーカーとして有用であったと報告されている。

肝細胞癌の組織型については、肝切除後、そして肝

移植後においても、再発の予後予測因子として非常に強い factor であるといわれている。Tamuraら¹¹⁾は、5cm以下の肝細胞癌においても、組織型がpoorlyとwell to moderateでは移植後3年生存率が82%と67%、5cm以上の腫瘍においては、それぞれ62.5%と0%であると報告し、組織型が生存率に大きな影響を与えると報告している。しかしながら、術前の画像診断による組織型の判定は、一部では行われているところもある¹²⁾が、accuracyに乏しく、適応基準の一つに含めることができないというのが一般的な現状であった。画像診断以外の方法としては、術前のbiopsyが挙げられ、肝切除・肝移植の術前検査としてbiopsyを行っているという施設¹³⁾もあるようである。Implantation、出血を含む合併症の問題を考え、術前のbiopsyに対する否定的見方も多い。図4によるPIVKA-IIが1000以上・1000未満、組織型が低分化・低分化以外の組み合わせで層別した各群について、無再発生存曲線を見る

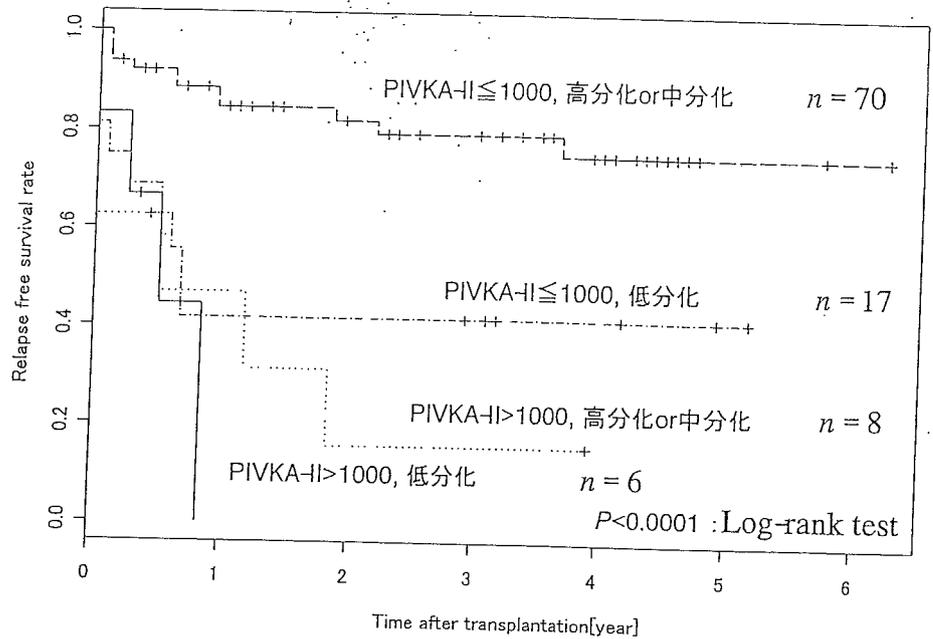


図4 無再発生存率における PIVKA-II と組織型の関係：PIVKA-II ≤ 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II ≤ 1000・低分化，PIVKA-II > 1000・高分化 or 中分化，PIVKA-II > 1000・低分化の 5 年無再発生存率はそれぞれ，74.4%，45.3%，15.6%，0%であった。(p < 0.0001, log-rank test)

と、PIVKA-II が 1000 以下であっても組織型が poorly とそれ以外とで比べると、5 年で 74.4% vs 45.3% であり、PIVKA-II が 1000 以上かつ組織型が poorly である場合は、全例が 1 年以内に再発していた。この結果より、今後肝細胞癌の組織型を、術前の画像診断で評価するという方面での進歩に期待するとともに、prospective な study をすべきであると強く考える。今回独立した危険因子として結果が出なかったものの、肝細胞癌の門脈浸潤について、移植後再発の 1 因子であると報告している施設は多い。最近報告されつつある重要な点は、microvascular 浸潤においても、肝移植後の再発の危険性を高めるという結果¹⁴⁾が出てきているということである。肝切除においては、切除後の肝内再発の risk factor として報告があった¹⁵⁾が、移植後においても関連するという事は、非常に興味深い。かつ、我々の検討では vp0 と vp1 との間にも再発率に有意な差を認めた (86.8% vs. 67.7%, p < 0.05)。術前の画像診断では vp1, vp2 のレベルでの門脈腫瘍栓の存在を正確に診断できるとはいえず、術後の病理学的検索のうち、血管浸潤が確認された場合には、vp1, vp2 であっても、systemic regulation として術後補助化学療法を考慮すべきと考える。

文 献

- 1) Romani F, Belli LS, Rondinara GF, et al. The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1994; 178: 379-84
- 2) Figueras J, Juarista E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25: 1485-90
- 3) Llovet JM, Bruix J, Fuster L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastases classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-7
- 4) 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: 693-9
- 5) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. *移植* 2004; 39: 634-42
- 6) 山田貴子, 田中紋一. 肝細胞癌に対する肝移植. *消化器病セミナー* 2004; 97: 35-44
- 7) Kaihara S, Kiuchi Tetsuya, Ueda Mikiko, et al.

- Trasnplantation 2003 ; 75 : S 37—40
- 8) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1394—403
 - 9) Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 1998 ; 228 : 479—90
 - 10) 島田光生, 末廣剛敏, 副島雄二. 肝細胞癌に対する生体肝移植. *消化器外科* 2003 ; 26 : 603—11
 - 11) Tamura S, Kato T, Berho M, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 2001 ; 136 : 25—30
 - 12) 佐々木洋, 山田晃正, 大東弘明. 肝細胞癌の画像による分化度の判定. *外科治療* 2002 ; 86 : 453—60
 - 13) Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996 ; 25 : 334—8
 - 14) Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, et al. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000 ; 88 : 538—43
 - 15) Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins *Surg Oncol Clin N Am* 2003 ; 12 : 65—75
-

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）

分担研究報告書

生体肝移植後のC型肝炎再発予防を目指したステロイド剤不使用による
免疫抑制療法に関する研究

分担研究者 猪股 裕紀洋 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科教授

研究要旨

C型肝炎硬変患者に対する生体肝移植後の肝炎の再発率は高く、再発後、早期に肝硬変に至る症例と共に、中には胆汁うっ滞による高ビリルビン血症を伴って激しい経過により死亡する症例もあり、その治療戦略の確立が望まれている。本研究は、肝炎再発防止を目指し、移植後ステロイド剤を使用しない、新しい免疫抑制療法に関する無作為比較試験を行い、その効果を判定しようとするものである。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝硬変ならびに合併する肝細胞癌は、現在肝疾患のなかでも死亡原因となる最大の疾患であり、その治療法として肝移植に期待がかけられている。しかし、近年海外における肝移植医療において肝移植後のHCV肝炎再発が移植肝の予後を左右する重要な問題となっており、肝炎再発に関連するグラフト機能不全のために他の疾患に比べて5年以上の長期予後が有意に不良であることが示されている。

肝移植後のHCV肝炎再発の特徴として、ウイルス量が肝移植後に急速に上昇しその値は移植前に比べて非常に高くなること、慢性肝炎から肝硬変への進展が早い、

すなわち肝の線維化速度が速いことなどが挙げられ、その原因として移植後免疫抑制療法の影響が考えられている。特に、ステロイド剤はHCVの増殖を促進すると言われ、移植後HCV肝炎再発防止のためにはこれまでのステロイドを中心とした免疫抑制療法の見直しが必要である。

本邦でも成人生体肝移植の普及につれ、HCV関連肝硬変ならびに肝細胞癌患者に対する肝移植の実施数が増加している。本研究は、1) 当施設で実施したC型肝炎への生体肝移植後の肝炎再発の実態を明らかにする、2) 生体肝移植後肝炎再発防止を目指したステロイドフリーによる新しい免疫抑制療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1) 平成 12 年 9 月から、熊本大学小児外科・移植外科で生体肝移植を受けた HCV 肝硬変患者について、移植後 HCV 肝炎の再発の有無をウイルス学的及び病理組織学的に検討した。

2) HCV 関連肝硬変患者の生体肝移植後肝炎再発防止を目指した新しい免疫抑制療法の開発として、従来のタクロリムスとステロイド剤による免疫抑制療法を行う群 (A 群) と、ステロイド剤を一切使用せずミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスを使う新しい免疫抑制療法を行う群 (B 群) の 2 群における前向きは無作為比較試験を開始した。この臨床試験に関する倫理面への配慮については、本学の倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

B. 研究結果

1) 当科にてこれまで C 型肝炎、肝硬変にて肝移植を受けた症例は 25 例であるが、そのうち 18 例 (72%) において、移植後、血中 HCVRNA 量が 1000KIU/ml を越える上昇を認めた。また、4 例が FCH (fibrosing cholestatic hepatitis) ともいうべき病態に陥り、2 例は早期に死亡したが、他の 2 例はインターフェロン+リバビリン療法により救命された。移植後の移植肝生検が可能であった 19 例中、F1 以上の所見があり病理組織学的に肝炎再発と診断されたものは 12 例であった。インターフェロン+リバビリン

療法を施行した症例は 11 例あり、そのうち HCVRNA が陰性化した症例が 3 例あるが、いずれも SVR (sustained viral response) には至っていない。

2) 平成 16 年 9 月から本無作為比較試験に参加しており、ステロイド使用群が 2 例、ステロイド非使用 MMF 投与群が 2 例であった。まだ移植後追跡期間が短いので、現在再発の有無に対するステロイドの影響について検討中である。

D. 考察

4 例に FCH を認め、治療に難渋したことから、C 型肝炎に対する肝移植後には早期より再発に対しての厳密な監視が必要であると考えられた。当初、移植後の抗ウイルス療法の開始については、病理組織学的検索において肝線維化が F2 以上の症例を対象とを考えていたが、最近移植後 HCVRNA 量が 1000KIU を越えて上昇するものについては、早期の治療開始も考慮している。一方、免疫抑制療法下における抗ウイルス療法の効果は悪く、これまで SVR に至った症例は無く、また、汎血球減少症などのために治療を後退、中断せざるを得ない症例もあった。残念ながら、今までのところ、本臨床試験への参加症例は 4 例と少なく、移植後フォローアップ期間も短いため、その効果を判定するには至っていないが、今後も積極的に本研究に参加し、京都大学や他施設での症例を加えた分析結果に期待するものである。

E. 結論

多施設共同の無作為比較試験として立ち上げられた本研究に今後も積極的に参加し、登録症例数の増加と研究の推進をめざすものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tnaka K, Inomata Y. Chap 42 Living related liver transplantation in pediatric recipients. In "Transplantation of the Liver" by. Busuttil and Klintmalm 2005; 629-646 Elsevier
- 2) Okajima H, Kotera A, Takeichi T, Ueno M, Ishiko T, Hirota M, Asonuma K, Yamauchi E, Inomata Y. Magnet Compression anastomosis for bile duct stenosis after duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. Liver Transplant 2005. 11:473-475
- 3) Umeda M, Marusawa H, Seno H, Katsurada A, Nabeshima M, Egawa H, Uemoto S, Inomata Y. Tanaka K, Chiba T. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers J Hepatology 2005;42:806-812
- 4) Okajima H, Inomata Y. Asonuma K, ueno M, Ishiko T, Takeichi T, Kodera A, Yoshimoto K, Ohya Y. Duct-to-duct biliary

reconstruction in pediatric living donor liver transplantation
Pediatr Transplantation
2005;9:531-533

- 5) Asonuma K, Okajima H, Ueno M, Takeichi T, Ramirez MZ, Inomata Y. Feasibility of using the cystic duct for biliary reconstruction in right-lobe living donor liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:1431-1434
 - 6) Takeichi T, Okajima H, Suda H, Hayashida S, Iwasaki h< Ramirez MZ, Ueno M, Asonuma K, Inomata Y. Living domino liver transplantation in adult with congenital absence of portal vein. Liver Transpl 2005;11: 1285-1288
 - 7) 猪股裕紀洋、笠原群生。肝移植と胆道閉鎖症 -小児肝移植の現状と、それによる胆道閉鎖症治療体系への影響。医学のあゆみ 213 (9) 807-812、2005
 - 8) 猪股裕紀洋、阿曾沼克弘。小児肝移植の現況と展望。肝臓 46 (6) 339-343、2005
 - 9) 猪股裕紀洋、濱本理恵子、吉本和彦、Manuel Zeledon 小児肝移植の現状と展望 日本臨床 63 (11) 1986-1992、2005
- ### 2. 学会発表
- 1) 阿曾沼克弘、武市卒之、岡島英明、

Living Related Liver Transplantation in Pediatric Recipients

KOICHI TANAKA
YUKIHIRO INOMATA

History and significance of pediatric living related liver transplantation	629
Ethical issues and informed consent	630
Indications	632
Donor evaluation	632
Current status of donor evaluation in pediatric living related liver transplantation	632
Disease transmission and donor selection	634
Significance of HLA matching in living related liver transplantation	634
Size and anatomy of the donor liver	635
Technical considerations	636
Donor surgery	636
Recipient procedure	637
Vascular reconstruction	638
Bile duct reconstruction	641
Surgical complications and treatment of recipients	641
Early complications	641
Late complications	642
Repeat living related liver transplantation in pediatric recipients	643
Immunosuppression	643
Tolerance	643
ABO incompatibility in pediatric living related liver transplantation	643

Living related liver transplantation (LRLT) has been extended to adult recipients, but it was initially developed for pediatric patients with hepatic failure. This chapter covers the brief history of LRLT, controversial ethical issues associated with LRLT and informed consent, the process of donor evaluation and selection, technical considerations, immunological tolerance, and ABO-incompatible matching in pediatric LRLT. LRLT is based on the sacrifice of a donor who seeks no compensation except a chance for the recipient to live. Members of the transplant team should recognize this profoundly altruistic emotion, and every effort must be concentrated on respect for such love and self-sacrifice.

History and Significance of Pediatric Living Related Liver Transplantation

The first LRLT in the world was performed in Brazil by Raia in December 1988, but the recipient did not survive long.¹ The first successful LRLT was reported by Strong and colleagues in 1990.² The recipient was a Japanese boy who received a left lateral segment from his mother. Unfortunately, chronic rejection developed a year later, and the patient underwent retransplantation with a liver from a deceased donor. He has been

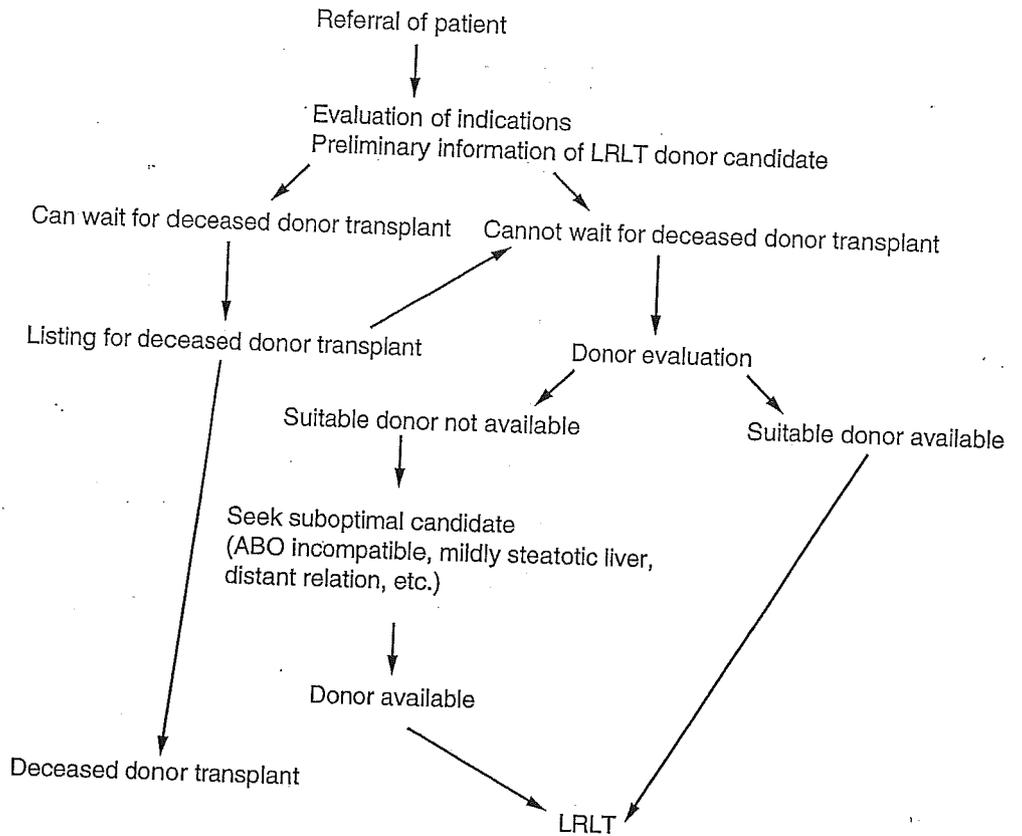


FIGURE 42-1

Process involved in living related liver transplantation in Japan. The availability of deceased donors in Japan is very limited, and most patients belong to the group that cannot wait for deceased donor transplantation.

for left lateral segmentectomy and 7.5% for left lobectomy (Tables 42-1 and 42-2).¹⁴ Unlike adult LRLT, postdonation liver failure is considered unlikely in the donor, but events such as pulmonary embolism may

nevertheless result in death of the donor.¹⁵ The incidence of bile leakage from the residual medial segment is higher after left lateral segmentectomy than after whole left lobectomy. Adhesion of the gastric wall to

Table 42-1. COMPLICATIONS OF DONORS AFTER LIVING RELATED LIVER TRANSPLANTATION IN ASIAN CENTERS

Complication	Lateral Segmentectomy (n = 605)	Left Lobectomy (n = 334)
Bile leakage	33	8
Hyperbilirubinemia	2	0
Small bowel obstruction	5	1
Biliary stricture	1	0
Pulmonary embolism	0	1
Pancreatitis	1	0
Bleeding duodenal ulcer	1	0
Gastric perforation	0	1
Wound infection	9	10
Gastric outlet obstruction	4	3
Pneumonia	0	1
Total (%)	56 (9.3)	25 (7.5)

Modified from Lo CM: Complications and long-term outcome of living liver donors: A survey of 1508 in five Asian centers. Transplantation 75:S12-S15, 2003.

Table 42-2. COMPLICATIONS OF LIVING RELATED LIVER TRANSPLANTATION DONORS AFTER LEFT LOBE OR LEFT LATERAL SEGMENT HARVESTING AT KYOTO UNIVERSITY (N = 438)

Bile duct	
Bile leakage: 31	
Abdominal cavity	
Small bowel obstruction: 6 (adhesiolysis in 2)	
Peptic ulcer: 6	
Intra-abdominal abscess: 2	
Cholecystitis: 1	
Peritonitis: 1	
Drain tube dislodgment: 1	
Extra-abdominal organs	
Pulmonary embolism: 2	
Granulocytopenia: 2	
Atelectasis: 1	
Pneumonia: 1	
Depression: 1	
Total: 55 (12.5%)	