

表1 1999年2月～2003年12月末までに生体肝移植を受けた肝癌患者(82人)

男性; 60人, 女性; 22人	
年齢; 21～69歳(中央値; 54歳)	
背景疾患; C型肝炎	44人
B型肝炎	27人
B+C型肝炎	2人
アルコール性	3人
その他	6人
Child A; 13人, Child B; 31人, Child C; 38人	

隔病巣がないことを確認した。画像診断によるミラノ分類, UICC分類, 日本肝癌研究会による肝癌ステージ分類(第4版)をそれぞれ図1に示す。ミラノ基準を超えた肝癌が半数を占める。UICC分類ではStage IVAが半数を占め, 肝癌研究会分類ではStage IIIが半数を占めた。肝癌に対する過去の治療歴を持つ症例は76%で(図2), 癌の初診から移植までの期間は1カ月～91カ月まで(平均26.4カ月)あった。術前の画像診断で腫瘍が認められず摘出肝において腫瘍がみられた9例中, 5例は過去に肝癌の治療歴を持ち, いわゆる肝移植後に初めて肝癌が診断された incidentalなもの4例であった。海外の脳死移植における手術適応を超える進行症例が半数含まれていた。AFP値は, 0.9 ng/ml～20,362 ng/ml(中央値; 28 ng/ml)であった。なお, 肝予備能としてChild分類では, Child A 13人, Child B 31人, Child C 38人であった。

## 2. 治療成績

### 1) 生存率

移植後累積生存率を図3に示す。移植後1, 2, 3年生存率はそれぞれ76, 73, 66%であった。同時期に行った非腫瘍症例における生存率は, いずれも75%で, 両群間に有意差はみられなかった。24人が死亡したが, 癌の再発によるものが6人(%)で, その他の合併症による死亡が18人(12%)であった。腫瘍症例において術後1年以降に生存率が減るのはすべて再発死によるものであった。

術前に腫瘍が診断されていた73例で, 肝癌病期による生存率, およびミラノ基準による生存率

を同じく図4に示す。肝癌病期の4群とミラノ基準内と基準外の2群のいずれも, 生存率に有意差はみられなかった。

### 2) 再発率

全82症例中10例が再発した。3年再発率は18%であった(図5)。移植前に腫瘍の認められた73例についてみると, 3年再発率は20%であった。ミラノ基準内症例と基準外症例の3年累積再発率はそれぞれ7.6%と33.3%で, 両群間に有意差がみられた。これを, 摘出肝の病理所見でミラノ基準を満たすものと, 基準外のものに分けると, 基準内の再発率は0%, 基準外の再発率が35%であった(図6)。病理所見から再発の危険因子をみたとすると, 腫瘍の個数が4個以上, 最大径5 cm以上, 低分化型, 脈管浸潤あり, の4項目が危険因子であった(図7)。これに有意な危険因子である移植前AFP値400 ng/mlを加えた5項目で多変量解析を行ったところ, 低分化型および個数4個以上が危険因子となっていた(表2)。

### 3) 他治療法との成績の比較

最近, わが国で, 背景疾患を持つ肝癌に対して, 腫瘍の進行度と背景肝の病気の進行度をそれぞれ点数化して, 両者を合計するJISスコアが提唱されている(表3)。近畿大学の工藤先生らは, 肝癌が初めて診断された日からの生存曲線をJISスコア別に表した。この中に含まれる患者は, できる限り, 局所療法や肝動脈塞栓療法, 肝切除などを受けている。つまり, 移植以外の治療を積極的に受けた患者の生存曲線である。本シリーズにおける移植患者でJIS曲線を求めてみた(図8)。ただし, 腫瘍が初めて診断された日からの生存曲線ではなく, 移植日からの曲線で表されている。移植成績はJISスコアとの相関はなく, 最も成績が悪かったJIS3点の3年生存率62%と, 工藤らの移植外治療による3年生存率を比較すると, JIS3点におけるそれは40%であり, JIS4点, JIS5点を含めて移植後の生存率が上回っている。一方, JIS0～2点では, 他治療による成績が上回っている。

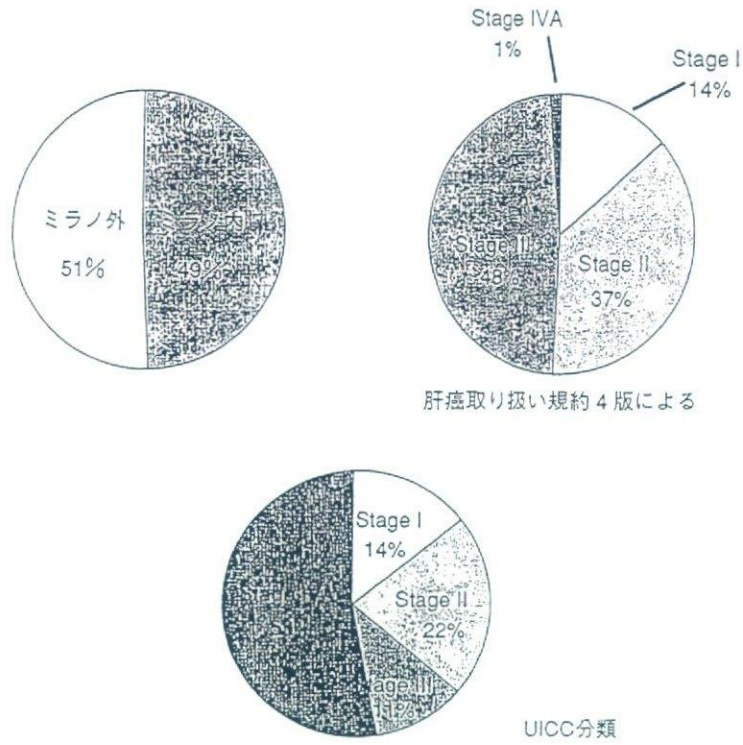


図1 腫瘍病期 (n=73)

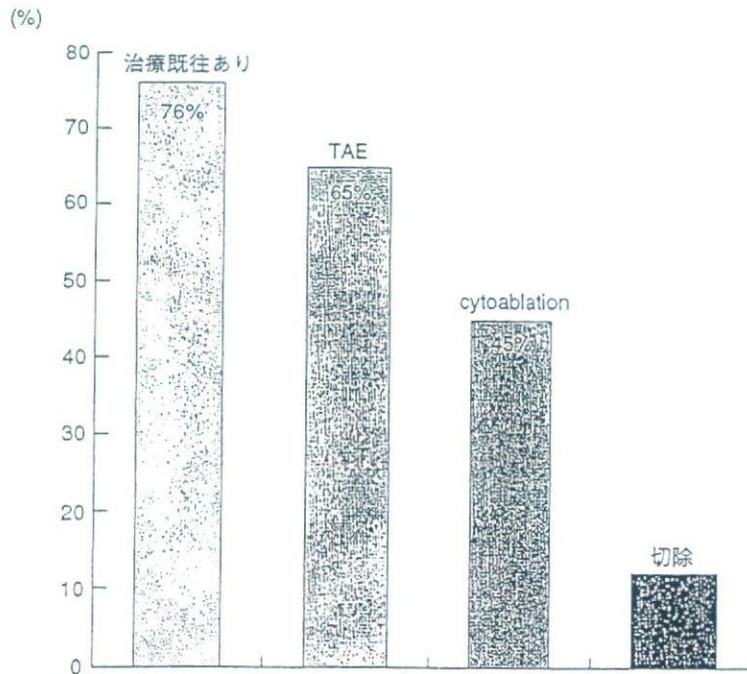


図2 過去の治療歴

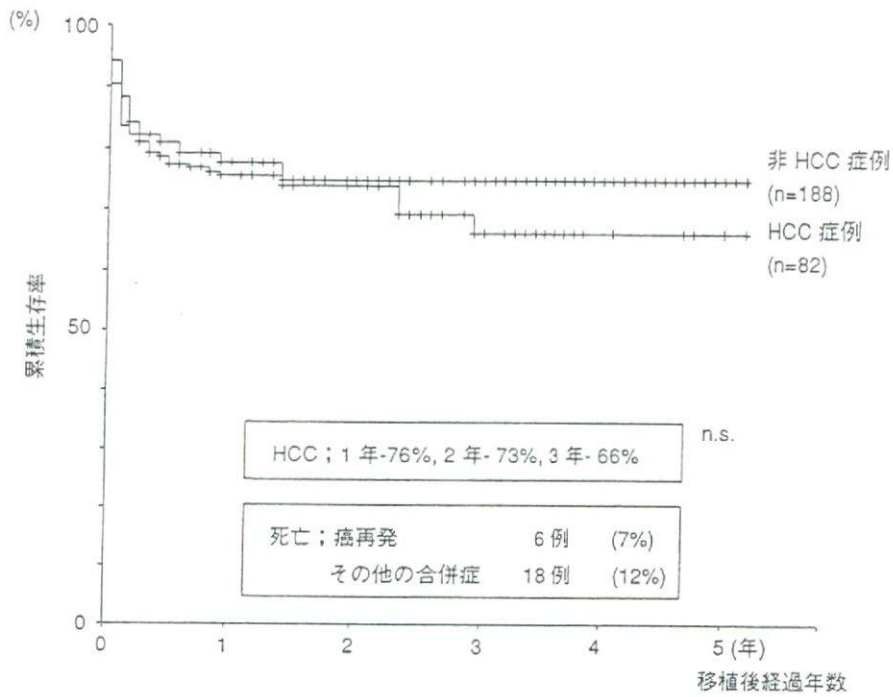


図3 患者生存率

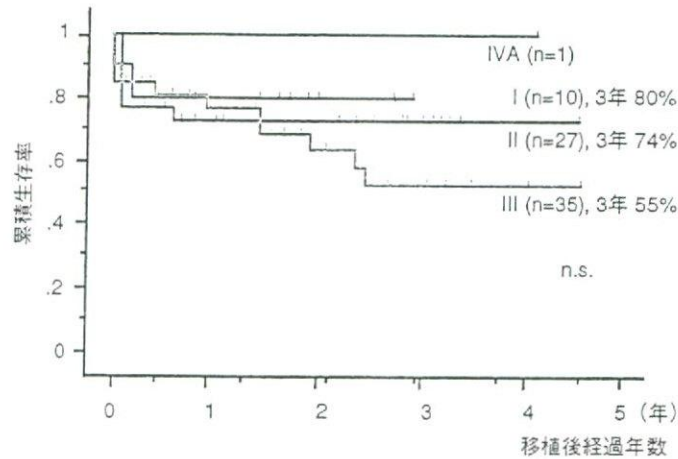


図4a 癌病期と移植後累積生存率 (日本肝癌研究会規約による)

### 3. 考察

肝に限局する肝細胞癌に対する生体肝移植のパイロットスタディーを開始してから5年になった。海外での肝移植が早期肝癌へより絞られる傾向を持つようになってきているのに対して、当科では半数が進行肝癌であった。ドナー臓器の公平配分を考慮する必要がないことが生体肝移植の特

徴であり、進行肝癌に対する治療のチャンスを奪わないという考えにたっているため、進行肝癌の比率が高い。肝移植では、他の消化器手術や肝臓外科手術に比べて術後早期の死亡率は高く10～30%みられる。術前の全身状態が不良であることを背景とし、外科的合併症や免疫抑制療法下の治療抵抗性感染症によるもの、場合によっては拒絶反応などがその原因となっている。この時期を

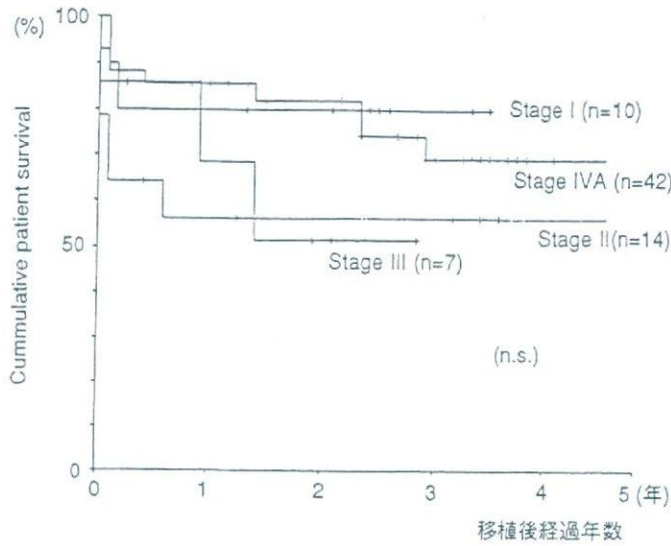


図4b 癌病期と移植後累積生存率 (UICC 分類による) (n = 73)

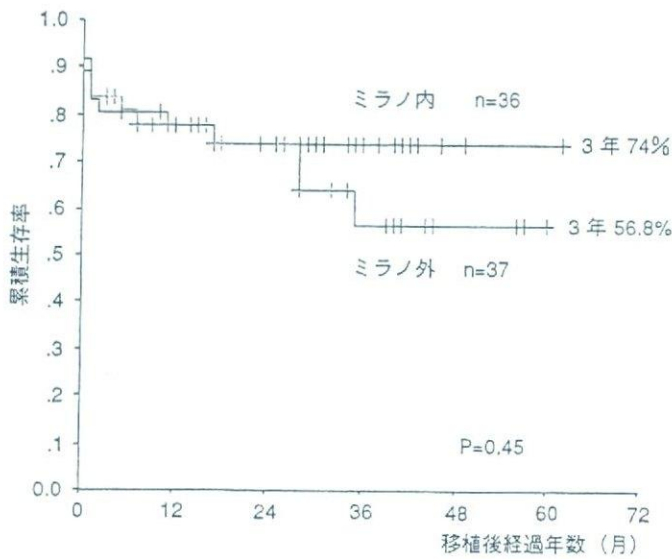


図4c ミラノ基準による移植後累積生存

乗り切った患者でのその後は、全体で約2割の再発率，進行癌だけをとれば35%の再発率となっている。全く治療をしなければ，肝硬変が癌のために死亡していたと考えられる患者さんの3分の2が，生体肝移植により無再発で数年生存している現状は，それなりに有効な治療であると思われる。低分化，血管浸潤，腫瘍の最大径，腫瘍の個数，腫瘍マーカー値などがそれぞれに再発の危険因子となっていたが，その中でも低分化型

肝癌が最も強い危険因子となっていた。これらは，以前から報告されている海外のものと同じである。現状で術前に知りうるものは腫瘍の最大径，腫瘍の個数，腫瘍マーカーの3つで，低分化型，血管浸潤は知りえない。特に低分化型における再発が高率であることから，イタリアのパドア大学では，移植前に全例腫瘍の肝生検を行って，低分化型肝癌を除き，その他の肝癌は個数や最大径にかかわらず移植する方針としている<sup>6)</sup>。

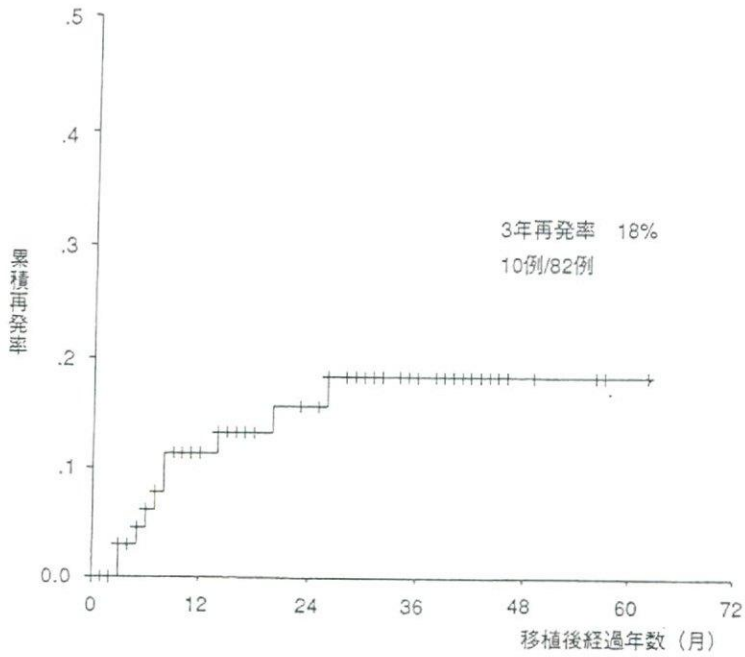


図5 移植後累積再発率

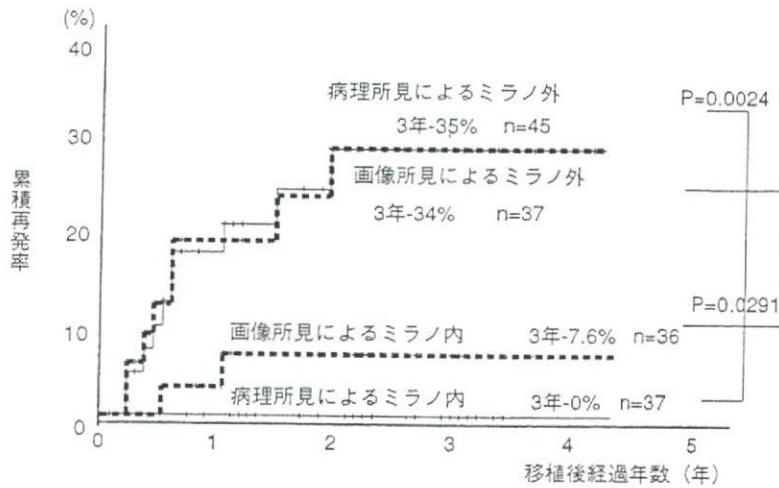


図6 移植後累積再発率

48人の患者を対象として、42%が術前にUICC分類のStage IIIまたはIVAに分類され、38%がミラノ基準外であったが、3人が術後1年以内に再発し、そのうちの1人は再発巣にPEITを繰り返して88カ月間腫瘍をコントロールできている。1, 2, 3年無再発生存率はいずれも92%と高率であった。肝右葉を用いる成人間生体肝移植において、ドナーの合併症は約19%にのぼり、特

に胆道合併症などの治療は、ドナーに負担をかける。健康人にこういった負担をかける可能性があり、腫瘍が肝内にとどまっても、あまりにも術後の再発の危険の高い症例は、今後除外すべきと考えられ、今後の検討課題である。また、術前の腫瘍診断は、画像においてなされるのがほとんどであり、近年、機器の進歩によりCT画像などはかなり精度がよくなっている。できるだけ術

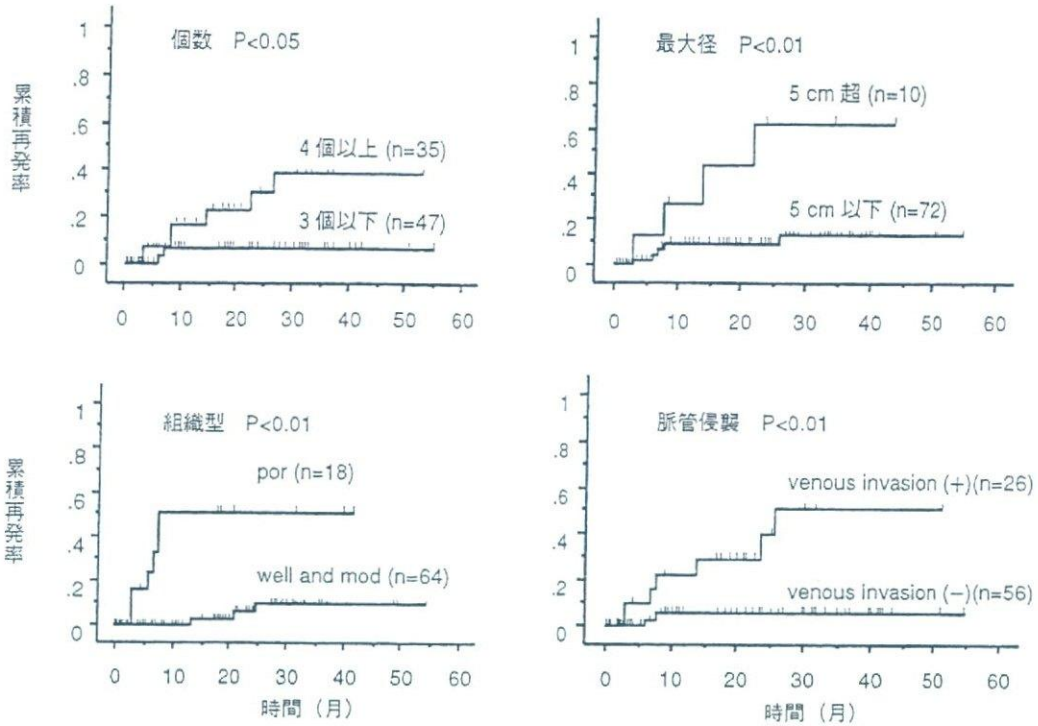


図7 病理所見からみた危険因子

表2 腫瘍因子と再発危険度 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

腫瘍因子*	risk ratio	95%CI	P value
AFP > 400	4.367	0.905~20.833	0.067
個数 ≥ 4 個	11.494	1.337~100.00	0.026*
最大径 > 5 cm	2.242	0.494~10.204	0.295
組織型低分化	9.528	1.821~50.000	0.008*
vp(+)	2.660	0.476~14.925	0.265

表3 他の治療法との成績の比較

肝細胞癌の予後を規定する因子

- ・腫瘍の進行度
- ・背景肝疾患の進行度

↓ (患者の肝予備能)

両者を組み合わせた Scoring System

JIS (Japan Integrated Staging) Score

分類	点数			
	0	1	2	3
TNM分類	I	II	III	IV
Child-Pugh分類	A	B	C	

前に正確に診断することが望ましく、これまでに当科で施行した症例の摘出肝の所見と術前の画像所見との検討を現在行っているところである。

まとめ

1999年より当科で行ってきた肝癌に対する生体肝移植のパイロットスタディーの結果をまとめた。腫瘍が肝にのみとどまっている段階で、数や大きさに限定せずに移植を施行してきたが、いわゆるミラノ基準を超える進行癌症例の術後3年累積再発率は35%であった。進行癌の3分の2は、無再発で3年生存していることになる。ある程度、進行癌に対しても生体肝移植が有効であると考えられるが、今後、さらに再発の危険の高い症例をどのようにして除外していくか、などが検討課題である。

文献

1) Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw B, et al: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 202: 401-407, 1985

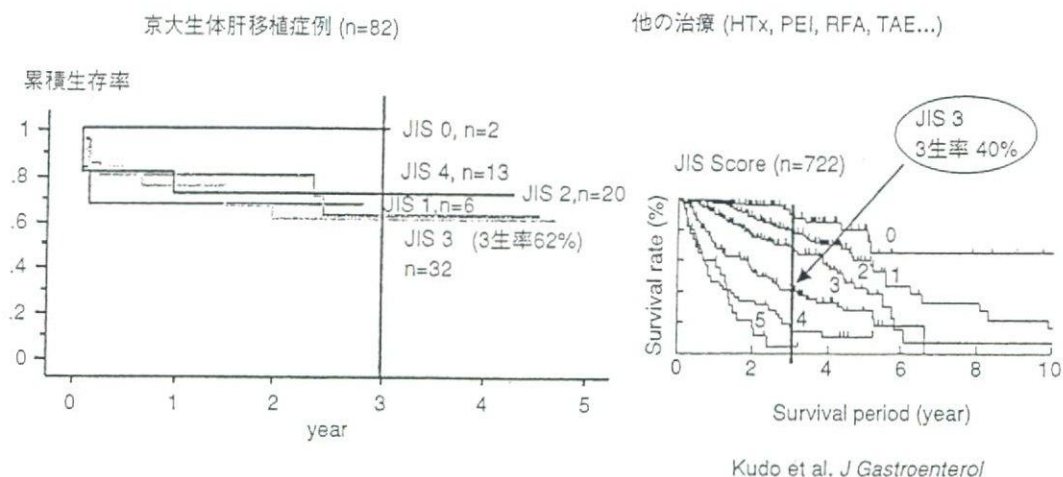


図8 JIS score による生存率の比較

- 2) Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B: Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 20: 33S-40S, 1994
- 3) 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
- 4) Yano FY, Ferrell L, Bass NM, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 33: 1394-1403, 2001
- 5) United network for united organ sharing. Policies. Available Available at: <http://www.unos.org/>
- 6) Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al: Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 239: 150-159, 2004
- 7) Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, et al: Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 362: 687-690, 2003

## B型肝炎と肝移植

上田 幹子\* 朝隈 光弘\*  
高田 泰次\* 田中 紘一\*

索引用語：B型肝炎，肝移植，再発，再発予防

## 1 はじめに

B型肝炎の治療の一つとして，肝移植があげられる．内科的治療では救命できない病態が対象となる．具体的には，慢性肝炎による非代償性肝硬変，劇症肝炎，切除不能肝癌の合併などである．本邦では，これまでのところ脳死肝移植は数えるほどの少数で，生体肝移植が主流である．移植後の肝炎再発は，ほぼ100%予防できており，周術期を乗り切れば，B型肝炎の移植成績は非常に良好である．

## 2 B型肝炎に対する肝移植の歴史

欧米での肝移植は1960年代に始まったが，臨床的に妥当な治療として認められるようになったのは1980年代に入ってからである．1980年代のB型肝炎の治療成績は非常に不良で，移植後の免疫抑制療法下に，肝炎の再発と急激な肝障害の進行をきたし，術後1～2年で移植肝が肝硬変に陥ることが指摘されていた<sup>1)</sup>．肝移植の対象疾患中，肝癌と

並んで生存率が不良で，B型肝炎は，肝移植の禁忌疾患とも言われた時代である(図1)<sup>2)</sup>．特に，移植時のHBe抗原が陽性かHBV-DNAが陽性の症例の再発は必至で，それ以外のB型肝炎関連疾患でも5～7割の患者が肝炎の再発をきたしていた(図2)<sup>3)</sup>．また，移植後の肝炎が短期間で急激に進行して，数カ月で肝不全に至る特殊な病態は，fibrosing cholestatic hepatitis (FCH)と呼ばれ，特徴的な病理像を有していた<sup>4)</sup>．肝細胞の膨化変性，炎症細胞浸潤はむしろみられないか軽度，類洞周囲の線維化や胆汁うっ滞，HBs抗原やHBe抗原陽性細胞の存在などがあげられた(図3)．急激に肝炎が進行する一因として，免疫抑制剤の使用，特にステロイド剤の関与があげられた．免疫抑制療法は，臓器移植にはかかせないものであるが，中でもステロイド剤は1960年代から現在に至るまで用いられてきた基軸をなす薬剤である．拒絶反応時の治療にも，ステロイド大量療法が第一選択となる．ところが，HBVウイルス遺伝子中にステロイドレセプター結合部位があり，ス

Mikiko UEDA et al: Hepatitis B virus and liver transplantation

\*京都大学大学院医学研究科移植外科 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]



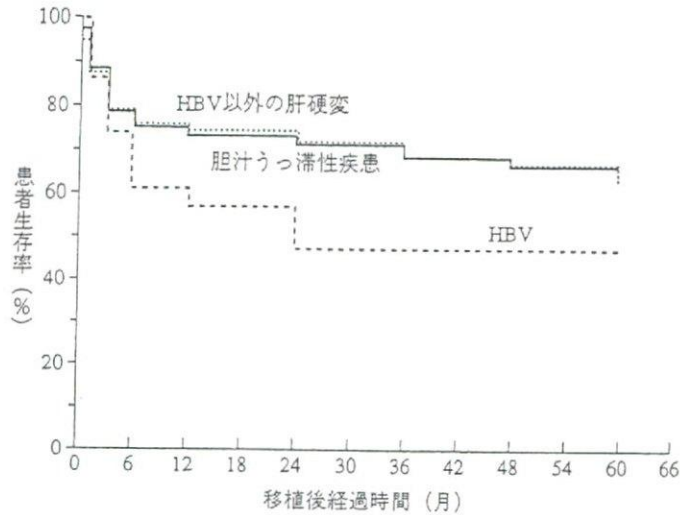


図1 肝移植後生存率 (ピッツバーグ大学, 1983-1988) (文献2より引用)

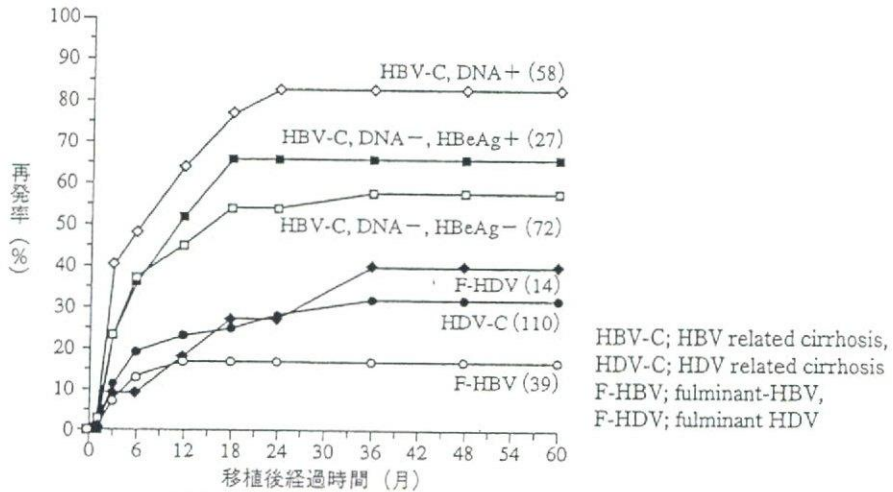
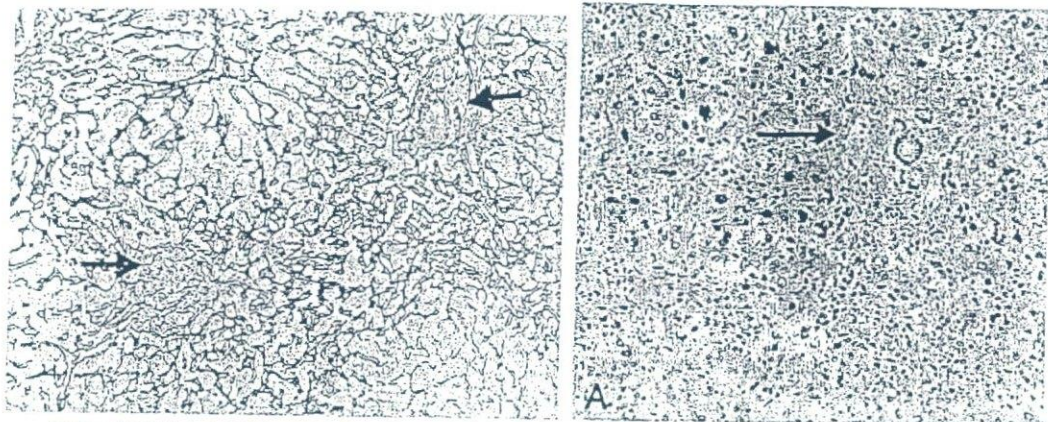


図2 B型肝炎に対する移植後の再発率 (ヨーロッパ17施設の成績, 1977-1990) (文献3より引用)

テロイド投与は、直接ウイルスの複製を大幅に促すことが指摘された<sup>5)</sup>。近年、ステロイドによる種々の短期的・長期的副作用を避ける目的で、ステロイド不使用免疫抑制療法がようやく採用されつつあるが、当時はステロイドが必需の免疫抑制剤であった。このようにして、免疫抑制療法下に肝炎の再発から肝硬変に至った患者に再移植を行った場合、治療成績は1回目の移植よりもさらに不良であった<sup>6)</sup>。

1990年代に入り、徐々に肝炎再発予防法

が確立されていった。まず、移植後HBs抗体高力価グロブリン(HBIG)の短期および長期投与方法が試みられ、長期投与方法において、移植後の肝炎が高率に予防できることが報告された(図4)<sup>3)</sup>。特に、劇症肝炎や移植時のHBV-DNA陰性例における再発率が低く、移植時HBV-DNA陽性例では依然として再発率が高かった。90年代半ばに、ラミブジンの内服による予防法が試みられた。ラミブジン単独投与方法でも、移植後の肝炎の再発率はある程度抑えられたものの、移植後3年で



図左：門脈域から類洞に至る著明な線維化  
(レティキュリン染色)

図右：大小不同の肝細胞とその膨化変性、  
肝細胞内胆汁うっ滞、胆管上皮化

図3 Fibrosing cholestatic hepatitis の病理像 (文献4より引用)

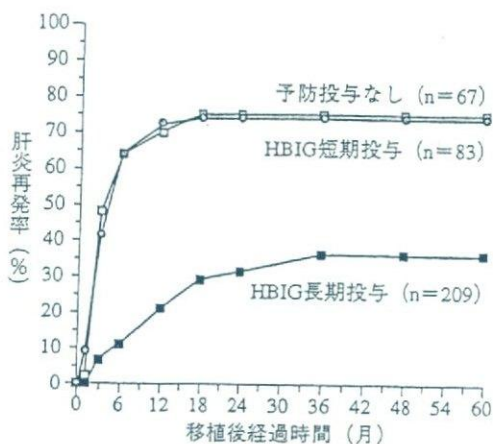


図4 HBV に対する肝移植後 HBIG 投与による再発率の比較 (文献3より引用)

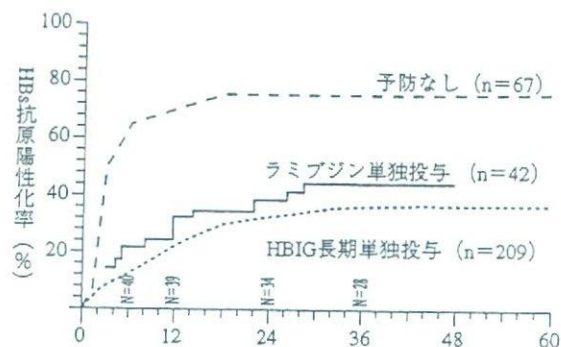


図5 HBV に対する肝移植後の再発予防法による HBs 抗原陽性化率 (文献7より引用)

の再発率は40%以上であった(図5)<sup>7)</sup>。同じく、移植時のHBV-DNA陰性例で高率に再発予防が可能で、HBV-DNA陽性例での再発率は高かった。しかも、再発のうち約3分の1が、ラミブジン耐性ウイルスによるものと判明した。1998年に、ラミブジンとHBIGの併用療法が発表され<sup>8)</sup>、この予防法が現在、最も再発率を低く抑えている。この方法では、移植時のHBV-DNA陽性患者でも再発率は10%以下と低い。HBIG単独やラミブジン単独療法では、いずれの薬剤に対

しても耐性株の出現が指摘されるが、併用療法での耐性株の出現は少ない。また、ラミブジンの併用投与のためHBIG使用量が少なくて済み、HBIGの問題点とされる高額な医療費が削減されることもメリットである。教室でも、HBIGとラミブジンの併用療法による肝炎再発予防法を採用しているが、今のところ、再発者は一人も出ていない。

### 3 教室におけるB型肝炎に対する肝移植

1998年より、肝右葉グラフトを用いる成人間生体肝移植を開始してから、B型肝炎に

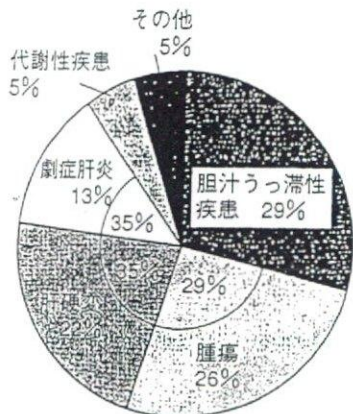


図6 京都大学における成人生体肝移植適応疾患の内訳 (n = 344)  
内側の円グラフは B 型肝炎を背景とするものの割合を示す。

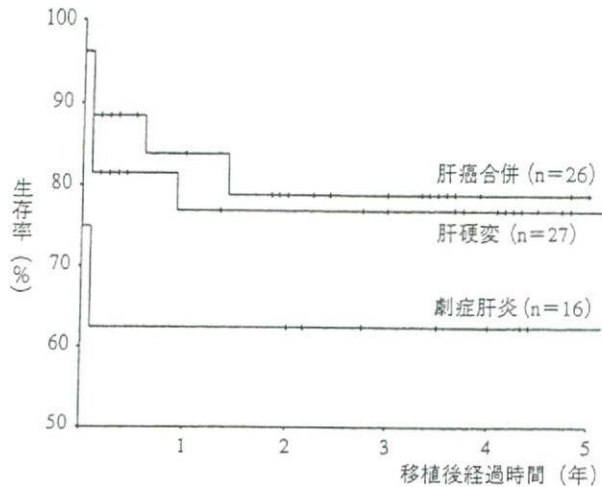


図7 B型肝炎に対する肝移植後成績 (京都大学)

対する肝移植症例は増加した。それ以前の症例では、劇症肝炎5人と肝硬変4人の9人に肝左葉グラフトが移植されている。2003年12月末までに69人(男性53人,女性16人)がB型肝炎に対して肝移植を受けた(うち1例は脳死肝移植を受けた)。成人間生体肝移植344例の適応を図6に示す。腫瘍,肝硬変,劇症肝炎のそれぞれ30~35%がB型肝炎を背景としている。3グループの年齢は,それぞれ,27~62歳(中央値:52歳),24~61歳(中央値:49歳),23歳~64歳(中央値:41歳)で,劇症肝炎グループの年齢が低い傾向があった。腫瘍グループの84%,肝硬変グループの63%が,移植前にラミブジン投与を受けている。移植時にHBe抗原陽性例は,腫瘍グループの27%,肝硬変グループの22%にみられた。移植後の生存率は,術後1年目でそれぞれ,83.8%,76.9%,62.5%で,肝癌の再発による死亡の1例を除き,術後1年以降の死亡者はいない(図7)。劇症肝炎の移植後成績が低い傾向はあったが有意差はない。また,肝炎の再発は1例もみられていない。

#### 4 肝炎再発予防法

海外で,移植後の肝炎再発予防に,HBIGやラミブジンの単独投与療法が行われた頃,肝移植時のHBV-DNAが陰性例やHBe抗原陰性例が再発の危険の低い群とされた。そこで,待機手術が可能な生体肝移植では,移植時のHBV-DNAを陰性化させる目的で,できるかぎり移植前よりラミブジンの投与を行った。その期間としては,移植時期を大きく遅らせることなく,ウイルス量を有効に減少させるという意味から,8週間を設定した。術中,全肝が摘出され,最も体内のウイルス量が低いと考えられる無肝期に,HBIGを10,000単位静注した。術後数日間,同様にHBIGを10,000単位静注し,以後,血中HBs抗体価が術後6カ月間500IU/L以上を保つように定期的にHBIGを追加投与した。その後,HBs抗体価は200IU/L以上を保つように,投与した。ラミブジンは,術後も毎日,経口投与した(100mg/day)(図8)。ちなみに,免疫抑制療法は,プログラフ(FK506)とステロイドの2剤を基本とするプロトコルで,B型肝炎以外の疾患と,なんら投

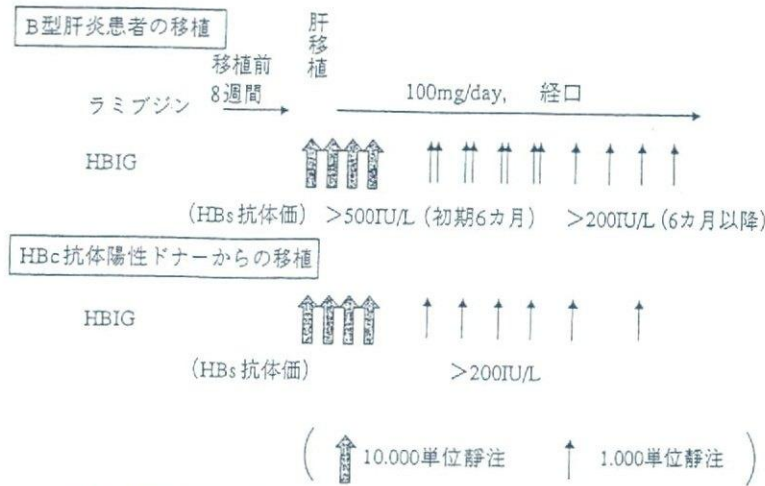


図8 肝移植後B型肝炎発症予防法（京都大学でのプロトコール）

与法を変えてはいない。

### 5 HBc抗体陽性ドナーからの移植

HBc抗体は、HBs抗体やHBe抗体などとともに、B型肝炎の既感染者にみられる抗体である。HBc抗体陽性ドナーからの肝移植では、何も対処しなければ、レシピエントはドナーからB型肝炎ウイルスをもらい、免疫抑制療法下に、やがてHBs抗原陽性へとseroconversionする。既感染者において、血清のウイルスマーカーのseroconversionとともに肝炎ウイルスは体内から除去されるものと考えられていたが、血中からは除去されても、肝内にはウイルスがわずかに残存していることがわかり、これがHBc抗体陽性ドナーからのB型肝炎ウイルス伝播の原因と考えられた。教室でも、1990年から1995年までの6年間に、16例のHBc抗体陽性ドナーからの移植を行い、15例の小児レシピエントが移植後にHBs抗原が陽性化し、1例のレシピエントはHBs抗体陽性化を認めている<sup>9)</sup>。当時はそのような知識がなかったために起こった現象であるが、同じころ、海外からも同様の報告がなされるように

表1 HBc抗体陽性ドナーのHBs、HBe抗体価（1990.6～1995.6）

症例	HBc抗体	HBs抗体	HBe抗体
1	92.9	10.1	79.4
2	99.0	109.1	97.7
3	96.0	7.7	31.5
4	97.5	556.7	98.6
5	98.7	14	42.7
6	98.6	8.2	95.8
7	97.9	45.2	98.3
8	98.1	118.5	98.5
9	99.0	146.8	66.3
10	98.6	74.0	96.2
11	97.5	971.6	87.5
12	98.2	111.3	69.0
13	98.6	134.2	89.5
14	98.7	150.5	89.1
15	93.7	78.0	74.6
16	98.8	22.0	63.0

なった。これ以後、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植にもB型肝炎の伝播予防が必要であることが認識され、HBIGが投与されている（図8）。教室での初期16例のドナーの血中ウイルスマーカー値を表1に示す。HBc抗体陽性者でも、HBs抗体やHBe抗体が必ずしも陽性とは限らない。そもそも、HBc抗体陽性者が肝ドナーとして適当か、という

問題に行き当たる。日本人の成人の約10%はHBc抗体陽性で、アジア諸国ではもっと多くの抗体陽性率を示す国もある。親族内の健康な成人がドナー候補となる生体肝移植では、ドナー候補は多く得られないのが一般的で、他に妥当なドナーがいなければ、肝炎発症予防法が高率に有効であることを根拠に、許容されているのが現状である。脳死移植では、HBc抗体ドナーからのグラフトは、HBV患者に移植されるなどの組み合わせが選択されている。

## 6 おわりに

以上のように、B型肝炎に対する肝移植は、この20年ですっかり様変わりし、肝移植の良い適応とみなされ、移植後の肝炎の再発も十分に抑えられるようになってきている。現在、問題点として指摘されているのは、HBIGが高額なため、医療費がかさむことである。成人患者の外来診療では、一般に1カ月に1,000～2,000単位のHBIGを投与する。これは、保険適応外使用のため、年間、約50万円から100万円を患者が実費で負担することになる。海外からは医療費削減を目的として、HBIG投与を安全に中止する方法がいくつか試みられており、術後一定期間HBIGとラミブジンの併用療法を行ったのちラミブジン単独療法に切り替える方法<sup>10)</sup>、HBVワクチンを投与する方法<sup>11,12)</sup>など、があるが、まだ、施設毎のトライアルの段階である。今後、HBIG中止プロトコルが確立されるのが望まれる。

## 文献

- 1) Demetris AJ, Todo S, Van Thiel DH et al : Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. *Am J Pathol* 137 : 667-676, 1990
- 2) Starzl TE, Demetris AJ and Van Thiel D : Liver transplantation. *N Engl J Med* 312 : 1092-1099, 1989
- 3) Samuel D, Muller R, Alexander G et al : Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329 : 1842-1847, 1993
- 4) Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG et al : Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 13 : 150-157, 1991
- 5) Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD et al : The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 167 : 630-633, 1988
- 6) Crippin J, Foster B, Carlen S et al : Retransplantation in hepatitis B - A multicenter experience. *Transplantation* 57 : 823-826, 1994
- 7) Perrillo RP, Wright T, Takela J et al : A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 33 : 424-432, 2001
- 8) Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ et al : Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 28 : 585-589, 1998
- 9) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65 : 494-499, 1998
- 10) Dodson SF, Bonham CA, Geller DA et al : Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 68 : 1058-1060, 1999
- 11) Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L et al : Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 31 : 496-501, 2000
- 12) Bienze U, Gunther M, Neuhaus R et al : Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 38 : 811-819, 2003

## 肝細胞癌の再発は必ず起こるのか

高田 泰次\* 上田 幹子\*  
江川 裕人\* 田中 絃一\*

索引用語：肝細胞癌，肝移植，生体肝移植，再発

## はじめに

これまでの肝細胞癌に対する治療は併存する慢性肝障害のために治療法の選択が制限され、また肝内転移や肝炎ウイルスに関連した多中心性発癌による再発が高率である。一方、肝移植は癌病変の除去と同時にその背景にある慢性肝疾患を根本的に治療できるという利点がある。最近本邦でも成人に対する生体肝移植が広く行われるようになり、肝細胞癌に対しても生体肝移植が導入されている。しかし、移植後の癌再発は術後成績に大きな影響を与え、特に進行癌ほど再発率が高いことが示されている。本稿では、欧米での脳死肝移植における術後再発に関する知見を概略し、また筆者らの施設でのこれまでの肝細胞癌に対する生体肝移植の成績を紹介する。

## 2 肝細胞癌に対する脳死肝移植

欧米での脳死肝移植では、初期の頃は切除不能進行肝細胞癌に対して積極的に肝移植が行われたが、術後再発が多く5年生存率は

15～30%とその成績は不良であった<sup>1-3)</sup>。そして、肝移植実施数の増加に伴い移植臓器不足や医療経済などの問題が深刻化し、適応の見直しがはかられた。その中で1996年にMazzaferroらが<sup>4)</sup>、術前画像診断で脈管浸潤およびリンパ節転移がなく、腫瘍が単発ならば直径5 cm以下、多発ならば3個以下で最大径が3 cm以下の場合、75%の生存率が得られると報告した。これらの条件、いわゆる「ミラノ基準」を満たす症例は肝癌以外の移植症例と同等の成績が得られることが示され、その後世界的にもこの基準が肝細胞癌に対する移植適応として一般的に受け入れられるようになり、本邦の脳死肝移植の適応基準にも採用されている。このような背景には、数に限りのある移植臓器を有効に利用するためには、再発の危険性が少ない症例を移植適応とするべきであるという考え方が存在している。

一方で、このミラノ基準を超えた症例でも同等の成績が期待できる可能性があり、より多くの肝癌患者を救命することを目的として

Yasuji TAKADA et al: Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

\*京都大学大学院医学研究科移植免疫医学 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

表1 京都大学での肝細胞癌に対する生体肝移植症例 (n = 103, 1999.02 ~ 2004.09)

男女比	男 71 : 女 32
年齢	22 ~ 69 歳 (中央値 54 歳)
背景肝疾患	C 型肝硬変 (61), B 型肝硬変 (33), アルコール性肝硬変 (3), 原発性胆汁性肝硬変 (2), その他 (4)
Child-Pugh 分類	A (16), B (38), C (49)
MELD Score	~ 10 (21), 11 ~ 20 (53), 21 ~ 30 (24), 31 ~ (5)
癌進行度 (原発性肝癌取扱い規約)	I (14), II (35), III (42), IV-A (2), incidental (10)
ミラノ基準	内 (50), 外 (43) (incidental 10 例除く)
初発:再発	初発症例 (24) : 再発症例 (79)
前治療	TAE (65) PEIT, RFA (49) 肝切除 (13)

( ) 内は症例数

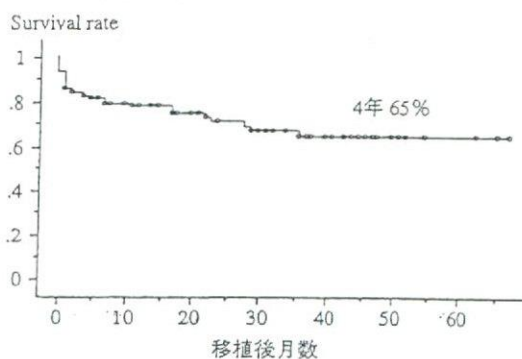


図1 移植後累積生存率 (n = 103)

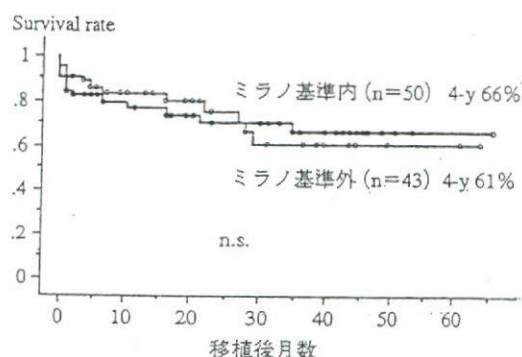


図2 ミラノ基準と移植後累積生存率

incidental 症例 (n = 10) を除くと、4 年生存率はミラノ基準内群 (n = 50), 基準外群 (n = 43) でそれぞれ 66%, 61% であった (p = 0.953, log-rank test)。

適応基準の拡大を図る報告も見られる。Yao らは<sup>5)</sup>、単発例では径が 6.5 cm 以内、多発例では 3 個以内で最大径が 4.5 cm 以内かつ腫瘍径の合計が 8 cm 以内という基準 (UCSF 基準) を提唱し、これによると 5 年生存率は 75.2% であった。

### 3

## 京都大学での肝細胞癌に対する生体肝移植

### 1. 移植適応

生体肝移植では、特定の患者 (レシピエント) に対する特定のドナーから肝臓が提供されるため、移植臓器の有効な配分という脳死移植の場合の前提にとらわれない。そのため、術後再発という観点から厳しく設定された「ミラノ基準」については、移植の

有効性から見直すと適応拡大できる可能性がある。このような生体肝移植の特徴をふまえた上で、京都大学移植外科では独自の適応基準を設けて 1999 年 2 月より肝細胞癌に対する生体肝移植を開始した<sup>6)</sup>。すなわち移植適応として、1) 他の治療法では制御不能である、または肝機能不良のため他治療が適応されない肝細胞癌症例で、2) 腫瘍の進展度において、肝外病変がなく、肝静脈、門脈など脈管への肉眼的浸潤・腫瘍栓がないこととし、腫瘍の数や大きさは考慮していない。

### 2. 対象患者

2004 年 9 月までに、103 例の肝細胞癌症

表2 移植後再発症例

年齢 (歳)	性別	Stage	ミラノ 基準	個数	最大径 (cm)	再発時期 (月)	初回 再発部位	治療	予後(月)
46	男	Ⅲ	外	5	5	26	肺	切除	生存(66)
31	男	Ⅲ	外	4	4	8	肺	放射線	死亡(29)
59	男	Ⅲ	外	15	5.5	3	脳	切除・放射線	死亡(17)
23	女	Ⅲ	外	23	22.5	8	横隔膜	化学療法	死亡(28)
27	女	I	内	4	2.1	44	肝	PEIT	生存(48)
54	男	Ⅲ	内	3	4	7	副腎・骨	TAE・放射線	死亡(17)
62	女	Ⅲ	外	7	3.5	3	肺	切除	死亡(23)
59	男	Ⅲ	内	4	5.2	14	肝	RFA	死亡(36)
56	男	Ⅱ	内	2	4.9	6	腹腔リンパ節		死亡(7)
30	男	Ⅲ	外	9	9	22	肝	化学療法	死亡(30)
54	男	Ⅱ	外	96	1.8	16	骨	放射線	生存(20)
60	男	Ⅱ	内	15	3.0	18	骨	切除	生存(20)
54	男	Ⅲ	外	380	4	6	骨	RFA	生存(14)
51	女	Ⅲ	外	40	3	6	肺	化学療法	生存(8)

Stageとミラノ基準は術前画像診断から判定、腫瘍の個数と最大径(cm)は摘出肝病理所見による。

例に生体肝移植を行った。患者背景(表1)では、男女比が71:32、年齢が22~69歳(中央値54歳)で、HCVまたはHBV関連肝硬変の合併が94例に見られた。移植前肝機能はChild-Pugh分類でAが16例、Bが38例、Cが49例で、MELD Scoreは10以下が21例、11~20が53例、21~30が24例、31以上が5例で中央値は14であった。原発性肝癌取扱い規約による術前の進行度分類ではStage I, II, III, IV-Aがそれぞれ14, 35, 42, 2例であった。脈管浸潤症例を除外しているため原則的にはStage IV-Aは適応外であるが、若年患者のために(22歳と30歳)例外的にVp3の腫瘍に対して2例の肝移植を行った。また、術前画像診断では腫瘍が指摘されなかった、または前治療によって腫瘍が完全にコントロールされていると診断されていた症例で、肝硬変を適応として移植を行ったところ摘出肝病理検査でviableな腫瘍が見つかった(incidental)症例が10例含まれている。このincidental 10例を除くと、ミラノ基準を満たす症例が50例、超える症例が43例であった。肝細胞癌が初発で肝移植

が最初の治療であった症例は24例で、残り79例(77%)は移植前に他の治療を受けており、3回以上の治療歴のある症例は約半数(46例)を占めていた。再発予防対策として、Stage III以上の症例には、ファルモルピシン10 mg/m<sup>2</sup>を術中から投与し、術後も体力の回復を待って可及的早期より同量を週に1度、10回まで投与することになっている。移植後観察期間は1~68カ月(中央値32カ月)である。

### 3. 移植後生存率

全103例の4年累積生存率は65%であった(図1)。Incidental tumorを除く93例で術前診断においてミラノ基準を満たす症例(50例)と基準を超える症例(43例)を比較すると(図2)、4年生存率はそれぞれ66%と61%であり、統計学的には有意差を認めなかった。

### 4. 移植後再発

移植後の肝細胞癌再発はこれまで14例に見られ(表2)、非癌死を打ちきりとした場合の全体の累積再発率は4年で25%であった。最初に再発が発見された臓器は、肺が4



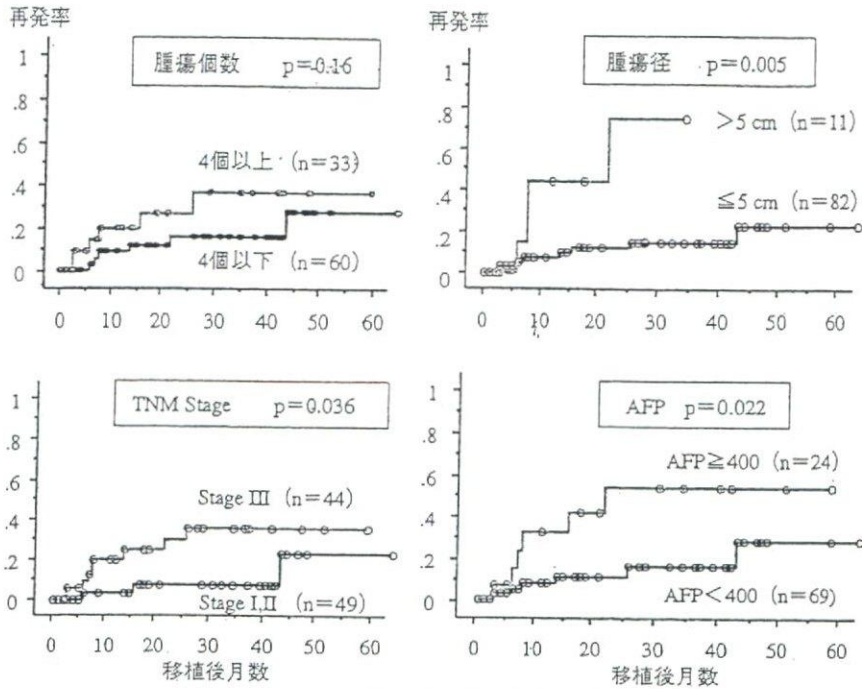


図3 術前腫瘍因子と移植後累積再発率  
 incidental 症例 (n = 10) を除くと、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。

例、移植肝が 3 例、骨が 3 例で、その他脳、副腎、横隔膜局所、腹部リンパ節であった。再発病巣に対して切除や化学療法、放射線療法など積極的に治療しているが、再発後長期生存例は稀であり、特に移植後 1 年以内に再発した症例の予後は極めて悪い。

術前の腫瘍因子と再発率の関係をみると(図 3)、腫瘍最大径が 5 cm 超、進行度が stage III、AFP 値が 400 ng/ml 以上の場合に有意に再発率が高値であった。術前ミラノ基準を満たした群と超えた群で 4 年再発率を比較すると(図 4)、19% vs 35% で有意差が見られた ( $p < 0.05$ )。ただし術前画像診断と摘出肝の病理所見が異なる場合もあり、ミラノ基準内で再発した 5 例も摘出肝でみるといずれも基準を超えていた(表 2)。

摘出肝での病理所見で再発の危険因子を検討したところ、腫瘍個数が 4 個以上、最大

径が 5 cm 超、組織型が低分化、脈管浸潤陽性などが単変量解析で有意な危険因子であった。これらを Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にかけると、個数 4 個以上 (risk ratio 12.048,  $p = 0.004$ ) と組織型が低分化 (risk ratio 4.385,  $p = 0.011$ ) が有意の独立した再発危険因子と判断された。

#### 4 考 察

生体肝移植後の肝細胞癌再発について最近いくつかの報告が見られるようになってきた<sup>6-8)</sup>。The Mount Sinai Hospital の 36 例の報告では 19 例 (53%) がミラノ基準 (UNOS priority criteria) を超えており、平均観察期間 450 日でこれまで 6 例 (うちミラノ基準外 4 例) に移植後再発を認めている<sup>7)</sup>。われわれの初期の報告 (2002 年 3 月までの 56 例) ではミラノ基準外が 25 例 (45%) で、移植

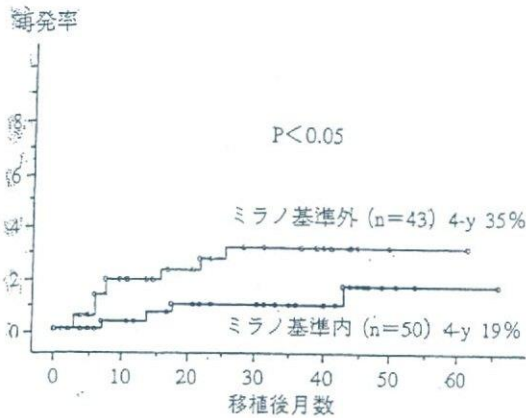


図4 ミラノ基準と移植後累積再発率  
 incidental 症例 (n = 10) を除くと、4 年再発率はミラノ基準内群 (n = 50)、基準外群 (n = 43) でそれぞれ 19 %、35 %であった (p = 0.048, log-rank test)。

後再発を 6 例に認めそのうちミラノ基準外症例が 5 例を占めていたが、統計的にはミラノ基準内外で再発率に有意差を認めなかった。しかし、症例数が増加した今回の検討では、ミラノ基準を超えると再発の危険率が有意に高くなることが明らかとなり (35 % vs 19 %)、さらに術前所見で最大腫瘍径が 5cm を超える、進行度分類で Stage III 以上、AFP 値が 400 ng/ml 以上などが術後再発と関連した因子であることが示された。

一方、これら術前画像所見と実際の摘出肝の病理所見に相違が見られる場合もあり、特に最近の MD-CT 導入以前は小さな病変の描出感度が低く、腫瘍個数が過小評価されている症例が少なくなかった<sup>6)</sup>。そのため摘出肝所見と術後再発の関係について単変量解析にて検討すると、腫瘍個数が 4 個以上という所見も含めて表 3 に示す腫瘍因子が有意な再発危険因子と判断され、これまでの脳死肝移植の解析<sup>3,9-11)</sup>と同様の結果であった。肝移植後の肝細胞癌再発の機序を考察すると、全肝摘出以前に血行性またはリンパ行性に肝

表 3 病理学的腫瘍因子と再発危険度  
 (Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

腫瘍因子	risk ratio	95% CI	P value
個数 ≥ 4 個	12.048	2.155-66.666	0.004
最大径 > 5 cm	1.626	0.434-6.060	0.471
組織型低分化	4.385	1.394-13.698	0.011
脈管浸潤陽性	1.148	0.322-4.081	0.831

外へ遊離または転移した癌細胞が移植後増大するものと考えられるが、組織学的脈管浸潤陽性はこのような進展様式を直接的に示唆する所見と考えられる。今回多変量解析の結果、組織学的分化度が低分化とならんで腫瘍個数が 4 個以上という所見が独立した有意の再発危険因子と判断されたが、同じ多発病変でも肝内転移と多中心性発癌では再発危険度は大きく異なるものと推測され、今後詳細な検討が必要と考えられる。

今回の検討では、ミラノ基準を超えると確かに再発率は有意に上昇するが、生存率には有意差を認めなかった。これは手術関連の合併症による移植後早期死亡が少なくないことも関連しているが、今後追跡期間の延長と症例数の増加に伴い生存率にも有意差が見られるようになると予想される。事実、日本全国の移植施設へのアンケート調査の結果では<sup>8)</sup>、2003 年 12 月までに 29 施設で 316 例の肝細胞癌に対する生体肝移植が実施されたが、移植後 3 年生存率はミラノ基準内症例で 79.4 %、基準外症例で 60.0 % (P = 0.0222) と有意差が認められた。しかし一方で、今回の検討ではミラノ基準外症例 43 例のうち実際に 9 名が 3 年以上無再発で生存している (無再発生存率 56 %) という結果も見ごせない。今後はこのような知見を基に肝細胞癌に対する生体肝移植の適応を考えていかなければならないが、できるだけ多くの



## 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



## Genetic polymorphisms in promoter region of osteopontin gene may be a marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients<sup>☆,☆☆</sup>

Satoshi Mochida,<sup>a</sup> Michie Hashimoto,<sup>b</sup> Atsushi Matsui,<sup>a</sup> Masashi Naito,<sup>a</sup> Mie Inao,<sup>a</sup> Sumiko Nagoshi,<sup>a</sup> Makoto Nagano,<sup>c</sup> Tohru Egashira,<sup>c</sup> Shunji Mishiro,<sup>a,b</sup> and Kenji Fujiwara<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Gastroenterology and Hepatology (Third Department of Internal Medicine), Saitama Medical School, Saitama, Japan

<sup>b</sup> Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital, Tokyo, Japan

<sup>c</sup> Department of Gene Science, BML, Saitama, Japan

Received 26 November 2003

### Abstract

**Background and aims.** Osteopontin, an extracellular matrix protein with RGD motif, is shown to be a cytokine essential for Th1 immune response initiation. Genetic polymorphisms in the osteopontin gene (*OPN*) determine the magnitude of immunity against rickettsial infection in mice. Similar polymorphisms, if present also in human beings, might affect hepatitis activity in those infected with HCV. **Methods.** Blood was collected from 176 patients with chronic hepatitis C. SNPs in the promoter region of *OPN* were analyzed in 20 patients by direct sequencing of DNA fragments amplified by PCR and in 156 patients by Invader assay. Ninety-five patients compatible to evaluation criteria were classified into three groups depending on maximal serum ALT levels during the observation periods at least for 2 years as follows; lower than 30 IU/L (low-activity group), between 30 and 80 IU/L with no hepatoprotective treatment (medium-activity group), and higher than 80 IU/L irrespective of hepatoprotective treatment (high-activity group). **Results.** There were 16, 19, and 60 patients in the low-, medium-, and high-activity groups, respectively. Four SNPs (nt -155, -443, -616, and -1748) were detected in the promoter region of *OPN*. Among them, the SNP at nt -443 (C or T) was a novel one and showed an association with hepatitis activity in our patients: T/T homozygosity was found in 2 (13%), 8 (42%), and 25 (44%), and C/T heterozygosity in 12 (75%), 8 (42%), and 23 (40%), in the low-, medium-, and high-activity groups, respectively. The other 3 SNPs already known showed linkage disequilibrium with *D'* and *r*<sup>2</sup> greater than 0.937 to each other without correlation to disease activity. **Conclusions.** *OPN* promoter region SNP at nt -433 may be a useful marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem, because it is estimated to prevail in 170 million people worldwide [1]. This infection results in persistent viremia in 60–80% of such people [2–4]. The persistent viremia frequently produces chronic inflammation in the

liver, characteristic of hepatocyte necrosis due to cytotoxic T lymphocyte infiltration [5], and leads to gradual progression to liver cirrhosis for 20–30 years after infection [6]. These patients with liver cirrhosis have the risk of hepatocellular carcinoma at an annual incidence of 7.9%, and thereby, antiviral therapies such as interferon and ribavirin are required to reduce this risk [7]. On the other hand, there exist a few patients with persistent HCV viremia in whom serum ALT levels are normal or minimally increased for a long-period [8,9], showing no or slow progression to liver cirrhosis [9,10]. However, immunological factors determining the differences in hepatitis activity due to persistent hepatitis C viremia are to be elucidated.

<sup>☆</sup> Grant Support: Grant-in-Aid for Scientific Research by Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), Scientific Research (B) (2): 14370191.

<sup>☆☆</sup> Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; *OPN*, osteopontin gene; PCR, polymerase chain reaction; SNP, single nucleotide polymorphism.

\* Corresponding author. Fax: +81-49-294-8404.

E-mail address: [kfujiwar@saitama-med.ac.jp](mailto:kfujiwar@saitama-med.ac.jp) (K. Fujiwara).