

In a study of 144 HCC patients treated with living donor LT, Fujiki et al.²³ reported that the incidence of MVI was significantly higher for patients with a DCP level > 400 mAU/mL versus patients with a DCP level ≤ 400 AU/mL.

Eguchi et al.²¹ studied 179 patients without macroscopic venous invasion who underwent curative resection for HCC. High preoperative levels of DCP and the gross appearance of the tumor appeared to be strong predictive factors for MVI, even for tumors less than 5 cm in size. The gross features that were associated with MVI were extranodular growth, multinodularity, and infiltrative growth.

The value of DCP in predicting MVI recurrence should not be compared to the value of DCP in predicting HCC occurrence. Sterling et al.²⁴ concluded that mild to moderate elevations of the total AFP and DCP levels (but not the AFP-L3 levels) occur frequently in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis, but they are related to factors other than HCC and are poor indicators of HCC. They recommended that these biomarkers not be part of routine surveillance protocols.

An increase in the AFP level greater than 15 µg/L/month during the wait for LT has been shown to be the most relevant preoperative prognostic factor for low overall and disease-free survival. An elevated AFP level was shown to be a predictor of a lower recurrence-free survival rate in a large series of 283 transplant patients (odds ratio = 2.88, 95% CI = 1.43-5.80, $P = 0.003$).²⁵ An increase in the AFP level could be a preoperative pathological marker of tumor aggressiveness.²⁶ In the past 2 decades, attempts have been made to detect circulating tumor cells in the peripheral blood of HCC patients through the examination of tumor-related markers.²⁷⁻²⁹ However, the results are still only probable because of the lack of truly reliable HCC-related markers.

It is likely that new blood markers will be proposed in the future. Recently, the angiotensin 2 level has been shown to be a predictor of tumor invasiveness in patients with HCC.³⁰

Comment

The significance of a high serum DCP level as a good biomarker for predicting MVI has been suggested mostly in Japanese studies. Hence, an international, multicenter study is required to assess the precise predictive value of DCP in a broader group of HCC populations.

Furthermore, other predictive parameters should be evaluated. Reports on factors in HCC tissue that are associated with MVI at protein and gene expression levels are emerging. Liver-intestine cadherin has been reported to be correlated with MVI in hepatitis B virus-related HCC.³¹ A genetic signature of microvascular invasiveness has also been reported in a genome-wide analysis.³² The potential of these factors as future biomarkers merits further studies.

The use of an artificial neural network to predict the tumor grade and MVI on the basis of noninvasive variables is notable.³³ An artificial neural network and logistic regression models were based on a training group of 175 randomly chosen patients and were tested on 75 patients. In the testing group, the artificial neural network correctly identified 93.3% of the tumor grades ($k = 0.81$) and 91% of the MVI cases ($k = 0.73$). The logistic models correctly identified 81% of the tumor grades ($k = 0.55$) and 85% of the MVI cases ($k = 0.57$). In this study, many clinical, radiological, and pathological factors were taken into account, but the DCP level and the body mass index were not. Surprisingly, in a study of 138 consecutive patients who underwent surgery at Columbia University Medical Center from January 1, 2002 to January 9, 2008, Siegel et al.³⁴ found that patients with a body mass index > 30 kg/m² had MVI at rate of 40%, whereas patients with a body mass index < 25 kg/m² had MVI at a rate of 14%.

Question 4. Is MVI Related to the LT Outcome?

The relationship between MVI and LT outcomes is still a matter of debate. The majority of studies favor the view of a relationship between MVI and poor post-transplant outcomes.^{1 11,35-53} Many studies have reported a close correlation between the presence of MVI and a poor prognosis after LT; Bhattacharjya et al.⁶ performed a prospective study of 30 patients treated with LT for relatively small HCCs (range = 6-75 mm). They found that the tumor size and the presence of multifocal tumors did not influence survival, but MVI, which was more common with larger tumors (38% with tumors < 4 cm and 60% with tumors > 4 cm, $P < 0.01$), influenced survival. Cescon et al.²⁵ reported a single-center series of 283 patients who underwent transplantation for HCC between 1997 and 2009; a Cox proportional hazards model showed that MVI was a predictor of lower recurrence-free survival (odds ratio = 4.82, 95% CI = 1.87-12.41, $P = 0.001$). The fact that the Milan criteria did not appear to be prognostic may not be surprising because 89% of the patients fulfilled the up-to-7 criteria at the time of orthotopic LT.

In a series of 51 patients undergoing LT for HCC, Choi et al.³⁷ retrospectively analyzed 5 cases of incidental HCC with a mean size of 1.16 cm, no MVI, and good to moderate tumor differentiation. They found no recurrence of HCC in a mean follow-up period of 14 months. Lai et al.⁴⁷ reported that only MVI and exceeding the University of California San Francisco criteria were independent risk factors for recurrence in a multivariate analysis. However, many have reported that a combination of a larger tumor size, a higher histological grade (less differentiation), and MVI is the strongest factor related to recurrence and a poor prognosis after LT. Jonas et al.⁵ found the presence of vascular invasion and the histological grade to be the only statistically significant independent predictors of poor survival after LT. In a study of 69

TABLE 2. Overview of Studies of Several Tumor Characteristics

Reference	Patients (n)		Size (cm)	n	Grade	AFP (ng/mL)	DCP (mAU/mL)	Tumor Characteristics	
	Analyzed	Meeting Milan Criteria						Radiological Image	Gross Classification
Esnaola et al. (1)	245	245	+	+	+	+	-	-	-
Shah et al. (2)	154	154	+	+	+	-	-	-	-
Parfitt et al. (3)	75	50*	+	+	+	+	-	-	-
Löhe et al. (4)	97	47*	+	+	+	-	-	-	-
Jonas et al. (5)	120	120	+	+	+	-	-	-	-
Bhattacharjya et al. (6)	30	30	+	+	+	-	-	-	-
Shirabe et al. (7)	218	NM	+	+	+	+	+	-	-
Pawlik et al. (8)	1073	NM	+	+	+	+	-	-	-
Hui et al. (10)	65	65*	+	-	+	-	-	-	+
Sumie et al. (11)	110	110*	+	+	+	+	+	-	+
Nakashima et al. (12)	209	209*	+	-	+	-	-	-	+
Kaibori et al. (13)	434	NM	+	+	+	+	+	-	-
Shirabe et al. (14)	119	65	+	+	+	+	+	-	+
Cucchetti et al. (16)	62	NM	+	+	+	+	-	-	-
Kornberg et al. (18)	42	20*	+	+	+	+	-	+	-
Eguchi et al. (21)	179	NM	+	+	-	+	+	-	+
Koike et al. (22)	227	NM	+	+	-	+	+	-	-
Fujiki et al. (23)	144	79	+	+	+	+	+	-	-
Cescon et al. (25)	283	208*	+	+	+	+	-	-	-
Vibert et al. (26)	153	99	+	+	+	+	-	-	-
Ding et al. (31)	255	NM	+	+	+	+	-	-	-
Tanaka et al. (32)	59	NM	+	+	+	+	+	-	+
Cucchetti et al. (33)	250	190*	+	+	+	+	-	-	-
Siegel et al. (34)	138	NM	+	-	-	+	-	-	-
Roayaie et al. (35)	131	NM	+	+	+	+	-	-	-
Cucchetti et al. (36)	204	NM	+	+	+	+	-	-	-
Choi et al. (37)	5	NM	+	+	+	+	-	-	-
Dudek et al. (38)	55	48*	+	+	+	-	-	-	-
Plessier et al. (54)	69	69	+	+	-	+	-	-	-
Mazzaferro et al. (39)	1556	444*	+	+	+	-	-	-	-
Yao et al. (40)	70	46*	+	+	+	+	-	-	-
Coelho et al. (41)	45	NM	+	+	+	+	-	-	-
Park et al. (42)	213	176*	+	+	+	+	-	-	-
Vivarelli et al. (43)	139	113*	+	+	+	+	-	-	-
Silva et al. (44)	257	231	+	+	+	+	-	-	-
Suh et al. (45)	19	0	+	+	+	+	-	+	-
Kornberg et al. (46)	60	27*	+	+	+	+	-	-	-
Lai (47)	85	59*	+	+	+	-	-	-	-
D'Amico et al. (48)	479	272*	+	+	+	+	-	-	-
Lee et al. (49)	38	21*	+	+	-	-	-	-	-
Bargellini et al. (53)	33	0	+	+	+	+	-	+	-
Fan et al. (55)	1078	394*	+	+	+	+	-	-	-

*Confirmed histopathologically.

patients with HCC who underwent LT, Plessier et al.⁵⁴ reported that MVI was significantly correlated with the presence of satellite nodules ($P < 0.02$) and a poor prognosis.

On the other hand, a few studies have not been able to correlate poor results with MVI, although macrovascular invasion has been related to bad outcomes. Lee et al.⁴⁹ followed 38 patients after LT for HCC for a mean period of 17.7 months (range = 4-30 months), and they found that the number of tumor nodules and the presence of MVI did not affect tumor recurrence. Fan et al.⁵⁵ studied 1078 patients who under-

went orthotopic LT and found no correlation between MVI and overall or disease-free survival. Kornberg et al.⁴⁶ documented MVI as a risk factor for tumor recurrence after LT. A poor tumor grade (HR = 21.8, 95% CI = 4.9-95.3, $P < 0.001$) and MVI (HR = 14.1, 95% CI = 1.4-147.1, $P = 0.027$) were identified as independent risk factors for reduced recurrence-free survival after LT.

Although the risk of recurrence is higher in patients with MVI, not all patients with MVI will experience recurrence. This has to be balanced with macrovascular invasion and satellite nodules (all

TABLE 3. Correlation Between MVI and Tumor Characteristics

Reference	Tumor Characteristics						
	Size (cm)	n	Grade	AFP (ng/mL)	DCP (mAU/mL)	Radiological Image	Gross Classification
Esnaola et al. (1)	+ >4	+	+ Poorly differentiated/ undifferentiated	NS			
Shah et al. (2)	+ >3.6	+ >3.8	NS				
Parfitt et al. (3)	+ >5						
Löhe et al. (4)	+ >5	NS	+ Intermediate/ high grade				
Jonas et al. (5)	+ >5	+	+ Grade 2/3				
Bhattacharya et al. (6)	+ >4	NS	+ Moderately differentiated/ poorly differentiated				
Shirabe et al. (7)	+	NS	+	NS	+		
Pawlak et al. (8)	+	+ Multiple	+ High grade	+ ≥1000			
Hui et al. (10)							+ Contiguous multinodular type
Sumie et al. (11)	+	NS	+	NS	NS		+ Contiguous multinodular type and intrahepatic metastasis
Nakashima et al. (12)							+ Simple nodular type with extranodular growth and contiguous multinodular type
Kaibori et al. (13)	+ >5*	NS	+ Poorly differentiated	NS	+ ≥200		
Shirabe et al. (14)							+ Contiguous multinodular type
Kornberg et al. (18)	NS	NS	+ Poorly differentiated	NS		+ PET -positive	
Eguchi et al. (21)	+ >5	+		+	+		+ Simple nodular type with extranodular growth, contiguous multinodular type, and infiltrative type
Fujiki et al. (23)	NS	NS		+ ≥800	+ ≥400		
Vibert et al. (26)	± >3	NS		+ Rapid progression [†]			
Cucchetti et al. (33)	+	+		+			
Siegel et al. (34)	NS			+			
Silva et al. (44)	NS	NS	± Poorly differentiated	+			

NOTE: A bolded plus sign indicates an independent predictor in the multivariate analysis, and a plus sign that is not bolded indicates a correlation between the factor and MVI but not an independent predictor. NS indicates no correlation, and a blank field indicates that data were not available.

*The preoperative tumor size.

[†]Fifteen micrograms per liter per month.

detected by imaging techniques), which are contraindications for LT because of the high incidence of recurrence.

Table 2 summarizes the publications documenting several types of tumor features, biomarkers, and imaging modalities. Table 3 summarizes the publications specifically documenting MVI and several of these issues, and available correlations are included.

Other issues that should be taken into consideration are as follows:

1. The indication for LT in patients with HCC beyond the Milan criteria. Long-term survival is indeed achievable when MVI is absent; this emphasizes the need to find MVI biomarkers so that LT can be successfully performed for patients with HCC beyond the Milan criteria.⁵⁰ The use of the up-to-7 criteria³⁹ seems, however, to be a reasonable approach.⁵¹
2. The pre-LT treatment. Because of the long waiting time before LT, more patients are being treated preoperatively (locoregional therapy). Furthermore, patients with tumors exceeding the Milan criteria are also being treated so that their HCC can be down-staged.⁵² Locoregional tumor therapy has induced >50% tumor necrosis in two-thirds of cases. Even after down-staging, the overall survival and disease-free survival rates are lower than those for patients within the Milan criteria. However, in patients with HCC exceeding the Milan criteria, a complete response after transarterial chemoembolization (according to the amended Response Evaluation Criteria in Solid Tumors guidelines) has been associated with excellent posttransplant outcomes. The complete response was associated with lack of MVI in the expanded liver.⁵³

CONCLUSIONS

1. MVI is an independent risk factor and/or one of the risk factors for HCC recurrence and poor outcomes after LT. However, a favorable prognosis can be expected when LT is performed for patients with small and well-differentiated HCC because MVI and HCC recurrence are rare in these cases.
2. MVI is most likely to be present in tumors larger than 3 cm, in tumors whose gross pattern is the nodular type with extranodular growth or the confluent multinodular type, and in tumors with a high histological grade (which shows a less differentiated pattern).
3. It is impossible to detect MVI preoperatively by conventional imaging modalities, and there is no widely recognized biomarker for predicting MVI. Because of the significance of MVI with respect to the recurrence of tumors and the prognosis, the possibility of predicting its presence by a

comprehensive consideration of tumor characteristics (the size, histological grade, and number) and the potential role of imaging modalities should be further explored; before then, it should be better defined and graded. Further evaluations of the emerging roles of radiological, biological, and molecular profiling of HCC with an MVI signature are needed. Although the use of DCP is not popular in Western countries, its close relationship with the biological behavior of HCC suggests its potential as a biomarker of MVI, and it merits further study.

4. An artificial neural network may become useful for identifying the tumor grade and MVI on the basis of preoperative variables.

REFERENCES

1. Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NG, Nagorney DM, Doherty D, Ikai I, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002;6:224-232.
2. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, Cattral MS, Levy GA, Greig PD, Grant DR. Does microvascular invasion affect outcomes after liver transplantation for HCC? A histopathological analysis of 155 consecutive explants. *J Gastrointest Surg* 2007;11:464-471.
3. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl* 2007;13:543-551.
4. Löhe F, Angele MK, Rentsch M, Graeb C, Gerbes A, Löhns U, et al. Multifocal manifestation does not affect vascular invasion of hepatocellular carcinoma: implications for patient selection in liver transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:696-701.
5. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086.
6. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Quaglia A, Dhillon AP, Burroughs AK, Patch DW, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma: an analysis of pre-operative imaging, explant histology and prognostic histologic indicators. *Dig Surg* 2004;21:152-159.
7. Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Aishima S, Maehara Y. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin. *J Surg Oncol* 2007;95:235-240.
8. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:1086-1092.
9. Liver Cancer Study Group of Japan. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 3rd ed. Tokyo, Japan: Kanehara & Co., Ltd., 2010.
10. Hui AM, Takayama T, Sano K, Kubota K, Akahane M, Ohtomo K, Makuuchi M. Predictive value of gross classification of hepatocellular carcinoma on recurrence and survival after hepatectomy. *J Hepatol* 2000;33:975-979.

11. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1375-1382.
12. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003;26:142-147.
13. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:462-468.
14. Shirabe K, Aishima S, Taketomi A, Soejima Y, Uchiyama H, Kayashima H, et al. Prognostic importance of the gross classification of hepatocellular carcinoma in living donor-related liver transplantation. *Br J Surg* 2011;98:261-267.
15. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
16. Cucchetti A, Vivarelli M, Piscaglia F, Nardo B, Montalti R, Grazi GL, et al. Tumor doubling time predicts recurrence after surgery and describes the histological pattern of hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *J Hepatol* 2005;43:310-316.
17. Brubaker WD, Zaretsky J, Chang MS, Halazun KJ, Lim E, Siegel A, et al. Volumetric tumor growth rate as a predictor of HCC recurrence after liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):1152A.
18. Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. ¹⁸F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2009;9:592-600.
19. Decaens T, Itti E, Laurent A, Luciani A, Van Nhieu JT, Auriault ML, et al. Role of FDG PET in patients scheduled for liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC) [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):662A.
20. Robinson E, Chandarana H, Droxhinin L, Hajdu C, Xu R, Teperman L, Taouli B. MRI features of HCC do not predict microvascular invasion in liver transplant for hepatocellular carcinoma [abstract]. *Liver Transpl* 2009;15(suppl 7):S111.
21. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, Kanematsu T. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World J Surg* 2010;34:1034-1038.
22. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561-569.
23. Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Kaido T, Teramukai S, Uemoto S. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2009;9:2362-2371.
24. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, Seeff LB, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers (AFP, AFP-L3, and DCP) in patients with chronic hepatitis C (CHC) and advanced fibrosis with and without IICC [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):328A.
25. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, et al. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant* 2010;2010:904152.
26. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Saloum C, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129-137.
27. Louha M, Poussin K, Ganne N, Zylberberg H, Nalpas B, Nicolet J, et al. Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer. *Hepatology* 1997;26:998-1005.
28. Vona G, Estepa L, Bérout C, Damotte D, Capron F, Nalpas B, et al. Impact of cytomorphological detection of circulating tumor cells in patients with liver cancer. *Hepatology* 2004;39:792-797.
29. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007;253:180-204.
30. Diaz-Sanchez A, Matilla AM, Núñez Ó, Lorente R, Fernandez A, Rincon D, et al. Serum angiopoietin-2 level is a predictor of tumour invasiveness in patients with hepatocellular carcinoma [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):1180A.
31. Ding ZB, Shi YH, Zhou J, Shi GM, Ke AW, Qiu SJ, et al. Liver-intestine cadherin predicts microvascular invasion and poor prognosis of hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2009;115:4753-4765.
32. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, et al. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* 2010;147:405-414.
33. Cucchetti A, Piscaglia F, Grigioni AD, Ravaioli M, Cescon M, Zanella M, et al. Preoperative prediction of hepatocellular carcinoma tumour grade and micro-vascular invasion by means of artificial neural network: a pilot study. *J Hepatol* 2010;52:880-888.
34. Siegel AB, Wang S, Jacobson JS, Hershman DL, Lim EA, Yu J, et al. Obesity and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Invest* 2010;28:1063-1069.
35. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855.
36. Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegñù L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413-422.
37. Choi SH, Lee HH, Lee DS, Choi JH, Heo JS, Lee KW, et al. Clinicopathological features of incidental hepatocellular carcinoma in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2293-2294.
38. Dudek K, Kornasiewicz O, Remiszewski P, Kobryń K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Górnicka B, et al. Impact of tumor characteristic on the outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2009;41:3135-3137.
39. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al.; for Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory study. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
40. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-774.
41. Coelho GR, Vasconcelos KF, Vasconcelos JB, Barros MA, Costa PE, Borges GC, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: one center's experience in the northeast of Brazil. *Transplant Proc* 2009;41:1740-1742.
42. Park YK, Kim BW, Wang HJ, Kim MW. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria in

- Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis. *Transplant Proc* 2009;41:1691-1697.
43. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857-862.
44. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andujar R, Pareja E, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:1449-1460.
45. Suh KS, Cho EH, Lee HW, Shin WY, Yi NJ, Lee KU. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria. *Dig Dis* 2007;25:329-333.
46. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, Katenkamp K, Thrum K, Habrecht O, Wilberg J. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:275-280.
47. Lai Q, Merli M, Ginanni Corradini S, Mennini G, Gentili F, Molinaro A, et al. Predictive factors of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc* 2009;41:1306-1309.
48. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl* 2009;15:1278-1287.
49. Lee KW, Park JW, Joh JW, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, et al. Can we expand the Milan criteria for hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation? *Transplant Proc* 2004;36:2289-2290.
50. Nguyen JH, Harnois DM, Rosser B, Pungpapong S, Satyanarayana R, Willingham DL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma within and beyond Milan criteria: microvascular invasion holds the key [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):854A.
51. Ferrer J, Sposito C, Fuster J, Forner A, Bruix J, Llovet JM, et al. Should indications for liver transplantation be expanded in patients with hepatocellular carcinoma? Lessons learned from a retrospective analysis of tumor characteristics beyond the Milan criteria [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):1141A.
52. El-Gazzaz G, Aucejo FN, Narayanan Menon KV, Miller CM, Quintini C, Eghtesad B, et al. Outcome of pre-transplant locoregional therapy to downstage hepatocellular carcinoma [abstract]. *Hepatology* 2010;52(suppl 1):855A.
53. Bargellini I, Vignali C, Cioni R, Petruzzi P, Cicorelli A, Campani D, et al. Hepatocellular carcinoma: CT for tumor response after transarterial chemoembolization in patients exceeding Milan criteria—selection parameter for liver transplantation. *Radiology* 2010;255:289-300.
54. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(suppl 1):S86-S90.
55. Fan J, Yang GS, Fu ZR, Peng ZH, Xia Q, Peng CH, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1403-1412.

脳死肝移植適応評価委員会はどう変わったか

市田 隆文*

索引用語：脳死肝移植，日本脳死肝移植適応評価委員会，劇症肝炎

1 はじめに

2011年7月17日の臓器移植法改正後，現在まで52例の脳死ドナーと分割肝移植3例を含む，50例の脳死肝移植が実施された。平均約6.5日に1件の割合で脳死者からのドナー肝提供があったことになった^{1,2)}。

そこで，脳死肝移植実施施設からの申請評価が法改正後，どのように変化し，それに合わせて日本脳死肝移植適応評価委員会がどのように対応しているか，簡潔にまとめることとした。

2 日本脳死肝移植適応評価委員会の構成メンバーと活動状況

1991年に臓器移植法案が制定され，わが国において脳死臓器移植が法的にも認められるようになった時期に呼応して，日本脳死肝移植適応評価委員会が発足した。

現在では外科系委員6名，内科系委員3名，小児科系委員1名の10名で構成されている

(表1)。現在，わが国では脳死肝移植を実施することができる21施設が肝移植作業部会で認定され，その実施施設から脳死肝移植の適応評価申請が委員会になされる。申請書類を各委員が審査し，その意見をまとめて脳死肝移植の適応の有無と医学的緊急度を提示し，各移植実施施設に評価結果を報告することとしている。

そして各脳死肝移植施設は申請費用を携えて日本臓器移植ネットワークに脳死肝移植申請を行い，そこで医学的緊急度(表2)をもって登録され，順位付けられることとなる。

したがって，日本脳死肝移植適応評価委員会の役割は迅速に脳死肝移植の適応評価と医学的緊急度の判定を下すことにある。

3 申請状況の推移

筆者が委員長を引き継いだのは2008年12月で，その後，整備が成されてから実際に脳死肝移植の適応評価を開始したのは2009年5月からである。2009年5月から2010年7月の

Takafumi ICHIDA : Trend of evaluation committee on Japanese deceased donor liver transplantation after a legal reform

*順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科 [〒410-2295 静岡県伊豆の国市長岡1129]

表1 脳死肝移植適応評価委員会メンバー

脳死肝移植適応評価委員会	
2008年12月15日より	
委員長	市田 隆文(順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科)
変更委員	猪股 裕紀洋(熊本大学医学部附属病院・移植外科)
	梅下 浩司(大阪大学医学部附属病院・消化器外科)
	古川 博之(旭川医科大学病院・第二外科)
新規委員	向坂 彰太郎(福岡大学医学部消化器内科)
	有井 滋樹(東京医科歯科大学医学部附属病院・肝胆膵外科)
継続委員	寺岡 慧(国際医療福祉大学熱海病院・移植外科)
	川崎 誠治(順天堂大学医学部附属順天堂医院・肝胆膵外科)
	佐田 通夫(久留米大学病院・消化器病センター)
	松井 陽(国立成育医療研究センター)

表2 肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準

1. 適合条件

(1) ABO式血液型

ABO式血液型の一致(identical)だけでなく、適合(compatible)の待機者も候補者として考慮する。

(2) 前感作抗体

当面、選択基準にしないが、必ず検査し、登録する。

(3) HLA型

当面、選択基準にしないが、必ず検査し、登録する。

(4) 搬送時間(虚血許容時間)

臓器提供者(ドナー)の肝臓を摘出してから12時間以内に血流再開できること。

2. 優先順位

(1) 医学的緊急性

予測余命が1カ月以内	9点
予測余命が1カ月～6カ月以内	6点
予測余命が6カ月～1年以内	3点
予測余命が1年を越えるもの	1点

ただし、先天性肝・胆道疾患および先天性代謝異常症については、肝臓移植が治療的意義を持つ時期および患者の日常生活に障害が発生している状態を考慮のうえ、上表に規定する点数のいずれかを用いることがある。

(2) ABO式血液型

ABO式血液型が一致	1.5点
ABO式血液型が適合	1.0点

3. 具体的選択方法

- (1) 移植希望者(レシピエント)の選択順位については、2. の(1), (2)の合計点数が高い順とする。ただし、これらの条件が同一の移植希望者(レシピエント)が複数存在した場合は、待機期間の長い者を優先する。

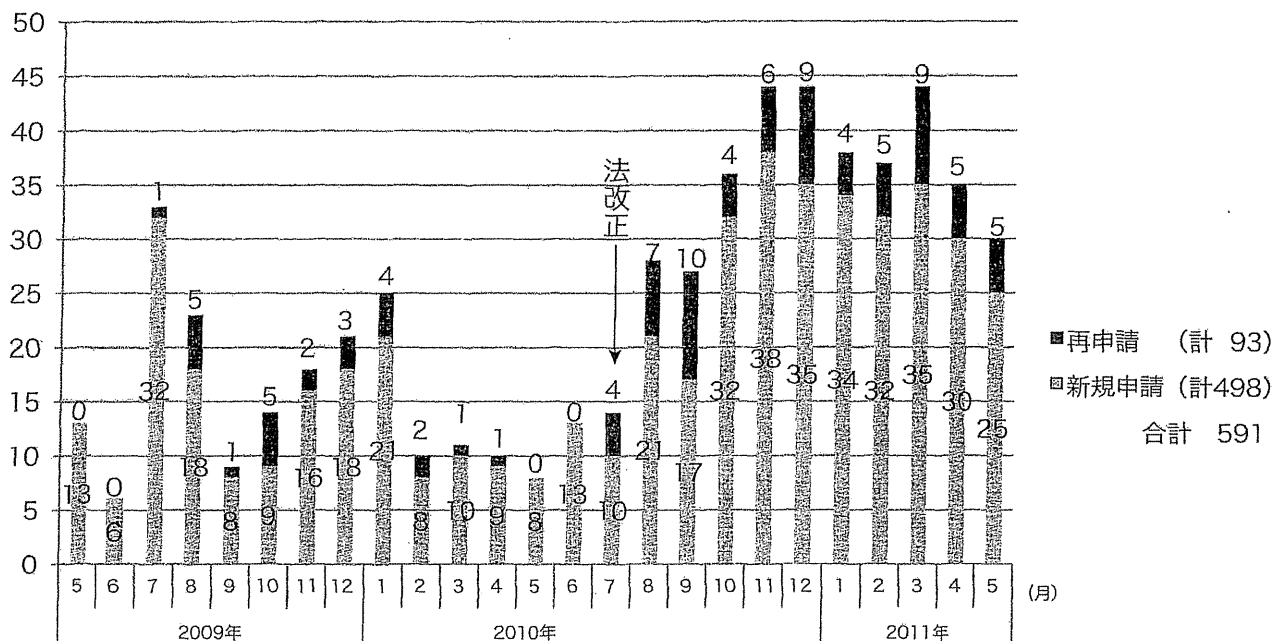


図1 2009年5月以降の脳死肝移植評価申請数(月別数)

臓器移植法改正を経て、現在までの月別評価数を図1に記す。約2年間で総数新規申請症例は498例、すでに申請登録され、規約にのって再評価申請した症例は93例で合計591例の申請評価数である。

月別にその申請症例数をみてみると、やはり、2010年7月の法改正後、8月から脳死肝移植数が増加するにしたがって、新規評価申請数が増加傾向を示し、現在では月平均30例強である(図1)。すなわち連日新規評価申請があることになる。

新規評価申請症例の疾患別検討では(表3)、非代償性肝硬変が圧倒的に多く、その中でもC型が118例、B型が56例、Cryptogenicが29例、アルコール性が25例、NASHが14例と総計242例であった。これは疾患そのものの頻度が高いことによるものと推測された。次に多いのが劇症肝炎であった。498例の評価申請のうち70例もの多くが劇症肝炎患者であった。従来、劇症肝炎は時間的余裕のない脳死肝移植は不向きで、内科的治療が

困難な場合は生体肝移植による治療がなされてきた。しかし、法改正後、劇症肝炎が登録後数日間で脳死肝移植が受けられる事実が判明してからは、劇症肝炎の移植医療が生体から脳死へ移行されたようで、最近では劇症肝炎の速やかなる脳死肝移植適応評価委員会への評価申請が昼夜を問わずなされるようになってきた³⁾。

そして、原発性胆汁性肝硬変46例、原発性硬化性胆管炎39例、胆道閉鎖症24例と胆汁うっ滞性の肝疾患がある一定の割合で評価申請されている。

やはり特筆することは劇症肝炎に対する脳死肝移植の実施数の増加と、それによる生存が十分望めることが肝臓外科医や肝臓内科医に浸透し、劇症肝炎の脳死肝移植への登録申請が増えたものと推測できるという点である。

4 申請評価での問題点

1. 医学的緊急度9点の適応疾患と病態現時点で最も迅速に脳死肝移植を受けるこ

表3 評価申請疾患名

病名	新規申請
非代償性肝硬変(C型)	118
劇症肝不全	70
非代償性肝硬変(B型)	56
原発性胆汁性肝硬変	46
原発性硬化性胆管炎	39
生体肝移植後病態(グラフト機能不全)	30
非代償性肝硬変(原因不明, その他)	29
非代償性肝硬変(アルコール性)	25
胆道閉鎖症	24
非代償性肝硬変(NASH)	14
Polycystic liver disease	12
非代償性肝硬変(自己免疫性)	11
代謝疾患OTC欠損症	7
ウイルソン病	5
FAP	4
糖原病	3
Budd-Chiari症候群	3
カロリー病	2
合計	498

とのできる集団が医学的緊急度9点の症例である。基本的には劇症肝炎がそれに該当する。しかし、最近では慢性肝不全症例でもICUでのIntensive careを受けるようになり、急性肝不全に準じた病態との評価で医学的緊急度6点の非代償性肝不全症例が医学的緊急度9点相当に評価されることが稀にある。その基準の策定は極めて困難であり、過去の非代償性肝硬変のChildスコアー13点以上やMELDスコアー25点以上の症例が客観的な基準数値として考えられ、妥当性を含んだものと思われる。しかし、その場合これら慢性肝不全症例のほうが圧倒的に登録期間が長いことよ

り、短期間登録の劇症肝炎が脳死肝移植の実施に至らなくなる場合が往々にしてみられるようになってきた。

以前は登録期間順に同じ医学的緊急度の患者の選択を行っていたが、医学的緊急度がアップした場合は、その時点で待機期間がリセットされるシステムが必要になるかもしれない。

したがって、移植適応として判断の難しいChild分類のAやBの初期段階を脳死肝移植に登録するがための評価申請はもはや避けなければならないと考える。

2. 非代償性肝硬変の対応

現実的にはChildスコアー13点以上の非代償性肝硬変の1年生存率が20%を切る状況で、さらにMELDスコアー25点以上の非代償性肝硬変の1年生存率が40%以下という状況ではいつまで経っても医学的緊急度6点では順番は回ってこないジレンマがある。現時点で非代償性肝硬変の医学的緊急度は最大で6点しかないのが現実である⁴⁾。

同じことが肝細胞癌を合併している非代償性肝硬変の生存率、予後も肝細胞癌を合併していない非代償性肝硬変と同等に扱ってよいかどうかの判断も困難を極める⁵⁾。

医学的緊急度に幾つアドバンテージを与えることにより平等性を損なわないかの議論にもなることであり、今後慎重な論議が必要となるであろう。

3. 生体肝移植後グラフト機能不全の評価

今までのカテゴリーにない病態が最近クローズアップされるようになってきた。従来はprimary non-function liverということで脳死肝移植後の重篤な肝障害を示していたが、わが国特有な病態なのか生体肝移植後のグラフト機能不全という病態がときに急性肝不全に準じた病態を示し、数年後には胆汁うっ滞

性肝硬変の像を示すことがある。これら生体肝移植後グラフト機能不全は内科的治療では全く改善が認められないことより、脳死肝移植の最適応病態であることに間違いはない。しかし、この病態をどの疾患カテゴリーに参入させて医学的緊急度をいかに評価するかは難しいところである。

4. アルコール依存症の適応評価

肝炎ウイルス起因性肝硬変はその病態から脳死肝移植の適応となることに異論はない。しかし、自己責任の多量長期飲酒による非代償性肝硬変は現実的には6カ月の禁酒期間が確認されれば適応とされている。果たして、禁酒期間6カ月が妥当なのかどうか、はなはだ疑問である。ましてや、病態が悪化して入院期間中を禁酒期間に算定するようでは何をかいわんやである。

アルコール性依存症と一度診断名が下されている人々に神からの贈り物と称される脳死ドナー肝臓を提供することは納得できないところである。しかし、現実には25例もの評価申請がある。今後の社会的なコンセンサスが必要と考えるが、現実には精神科の証明を必ず添付して申請してもらうことにしている。

5 おわりに

法改正後、明らかに脳死肝移植適応評価委

員会への評価申請が増加した。その中でも劇症肝炎は平均6.5日で脳死ドナー提供があることより、脳死肝移植による治療が可能になってきた。その他、脳死肝移植数が増えるに呼応していろいろな問題点が浮き彫りになってきた。平等かつ公平な脳死ドナー分配に則して、脳死肝移植候補者の適切な評価を下し^{6,7)}、責務を果たしたいと思うものである。

文 献

- 1) 市田隆文：Editorial わが国における脳死肝移植の現状. 肝臓 52: 81-86, 2011
- 2) 市田隆文：肝移植医療の最前線. 内科 99: 349-357, 2010
- 3) 市田隆文：劇症肝不全の臨床研究. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業），難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究，平成22年度総括・分担研究報告書（研究者代表，坪内博仁）126-127, 2011
- 4) 市田隆文：肝細胞癌に対する肝移植を考慮するタイミング-患者説明のタイミング-. 肝臓診療マニュアル第二版，編集日本肝臓学会，医学書院，東京，2010，pp10-104
- 5) 市田隆文：5肝移植，肝硬変診療ガイドブック，編集日本消化器病学会，南江堂，東京，2010，pp187-203
- 6) 玄田拓哉，市田隆文：わが国の肝移植のガイドラインを解釈する. 肝胆膵 60: 293-302, 2010
- 7) 市田隆文，玄田拓哉，平野克治：肝移植医療 Up Date, Annual Review消化器，中外医学，東京，2011，pp213-222

* * *

<レポート>

我が国における「急性肝不全」の概念，診断基準の確立：
厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班，
ワーキンググループ-1，研究報告

持田 智^{1)*} 滝川 康裕²⁾ 中山 伸朗¹⁾ 桶谷 真³⁾
内木 隆文⁴⁾ 山岸 由幸⁵⁾ 市田 隆文⁶⁾ 坪内 博仁³⁾

要旨：我が国の劇症肝炎は肝炎像を伴う症例のみを対象としており，欧米の急性肝不全とは疾患単位が異なる。また，その診断基準にはプロトロンビン時間の%表記を採用しており，INR表記を用いている諸外国とは整合性がとれない。そこで，厚生労働省研究班は，欧米の整合性に配慮した「急性肝不全」の診断基準を作成した。同基準では，正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ，初発症状出現から8週以内に，高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断することとした。また，肝性脳症が認められない，ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」，昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類し，後者は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と，11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することにした。この診断基準に注記を併記し，従来の劇症肝炎との関連および成因分類を明確にした。

索引用語： 急性肝不全 劇症肝炎 遅発性肝不全 肝性脳症

1. はじめに

わが国の急性肝不全は肝炎ウイルス感染に起因する症例が多く¹⁾，アセトアミノフェン中毒が主体である欧米の acute liver failure とは，患者背景および臨床経過が異なっている²⁾。このため，我が国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎であり，その診断は1981年に犬山シンポジウムで作成された基準に準拠している³⁾。同基準では，劇症肝炎を病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定している。こ

のため，劇症肝炎の成因は肝炎ウイルス感染，自己免疫性肝炎，薬物アレルギーに分類され，何れにも該当しない場合は成因不明例として扱ってきた⁴⁾。従って，薬物中毒，循環障害，術後肝不全，妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎から除外しているが，欧米ではこれらも含めて acute liver failure と診断している。厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班（研究代表者：戸田剛太郎）は，2002～2003年に犬山シンポジウムの診断基準の見直し作業を行ったが，改変した診断基準も原則的に1981年のものを踏襲している⁴⁾。

以上のように，我が国の劇症肝炎と欧米の acute liver failure では疾患単位が異なるが，診断に用いる指標に関しても両者の整合性はとれていない。これはプロトロンビン時間の扱いに関してで，我が国では40%以下を劇症肝炎の基準として採用しているが，欧米ではINR表記が一般化しており，成績を比較するのが困難であ

1) 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

2) 岩手医科大学消化器・肝臓内科

3) 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学

4) 岐阜大学消化器内科

5) 慶應義塾大学医学部消化器内科

6) 順天堂大学静岡病院消化器内科

*Corresponding author: smochida@saitama-med.ac.jp

<受付日2011年3月28日><採択日2011年4月15日>

る。

これら劇症肝炎の診断に関する問題を解決すべく、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（研究代表者：坪田博仁）はワーキンググループを設立し（責任者：持田 智）、欧米との整合性を考慮した「急性肝不全」の診断基準を作成した^{5)~7)}。

2. 方 法

1) プロトロンビン時間の測定方法に関する検討(担当：中山伸朗)

日本肝臓学会の理事，評議員（地方会も含む）の所属する 454 施設（550 診療科）を対象に，PT の測定に用いているキットのアンケート調査を実施した。アンケートで回答のあったキットに関しては，製造メーカーに連絡し，その ISI 値と % 表記で 40% に相当する INR の数値に関して問い合わせた。

2) 我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討(担当：滝川康裕)

全国に救急センター 553 施設(救急救命センター 218 施設および救急科専門医指定の 235 施設)を対象として，2006~2008 年に発症した急性肝不全のアンケート調査を実施した。急性肝不全の基準は「発症から 8 週以内に PT が 50% 以下または INR 値が 1.5 以上を呈する症例，ないしは肝性脳症を発症した症例で，劇症肝炎，LOHF には分類されないもの」とし，「非代償性肝硬変を除く慢性肝疾患の先行している症例」も含めて集計した。登録された症例の病型は，非昏睡型急性肝不全，劇症肝炎急性型に準じる症例，劇症肝炎亜急性型に準じる症例，LOHF に準じる症例，acute-on-chronic 型肝不全の 5 型に分類した。

3) 診断基準の作成

劇症肝炎および遅発性肝不全(late onset hepatic failure : LOHF)の全国調査^{10)~13)}，およびプロトロンビン時間の測定方法に関する検討，我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討の成績⁶⁾を基に，ワーキンググループの構成員が，急性肝不全の定義，診断基準に関して討議した。ワーキンググループで作成した「急性肝不全の診断基準」(案)は，研究班の研究分担者，研究協力者に提示し，その意見を基に修正，加筆を行って完成させた。

3. 結 果

1) プロトロンビン時間の測定方法に関する検討

350 施設 (387 診療科) から回答が得られた。これらの施設で利用されているキットは 16 種類で，トロンボ

レル S (シスメックス社) が 138 施設 (39%) で最も多く，トロンボプラスチン C プラス (シスメックス社) 50 施設 (14%)，トロンボチェック PT (シスメックス社) 47 施設 (13%) が次ぎ，上位 6 種類のキットで全体の 92% を占めていた。これら 16 種類のキットの ISI 値は 0.81 から 2.05 に，% 表記で 40% に相当する INR 値は 1.6 から 2.12 に分布していた。但し，使用頻度で上位 6 位までのキットでは，40% に相当する INR 値は 1.6 から 1.98 に分布し，その平均は 1.86 であった。

2) 我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討

58 施設 (10%) から 217 例が登録された。病型別では非昏睡型急性肝不全が 79 例 (36%)，劇症肝炎急性型に準じる症例が 58 例 (27%)，劇症肝炎亜急性型に準じる症例が 34 例 (16%)，LOHF に準じる症例が 2 例 (1%)，acute-on-chronic 型肝不全が 44 例 (20%) であった。また，成因は劇症肝炎と同様のウイルス性，自己免疫性，薬物性，成因不明例の何れかに相当するのが 121 例 (56%)，劇症肝炎には分類されないものが 96 例 (44%) であった。これらの成因で最も多いのはアルコール性 (43 例) であり，以下は循環障害 (18 例)，悪性腫瘍浸潤 (8 例)，中毒性 (8 例)，術後肝不全 (2 例)，代謝性疾患 (1 例) の順で，その他は 16 例であった。これら劇症肝炎以外の症例の成因は，acute-on-chronic 型肝不全ないしは非昏睡型急性肝不全が大部分を占めていた。

救命率は非昏睡型急性肝不全が 78% と高率であったが，劇症肝炎急性型に準じる症例は 35%，劇症肝炎亜急性型に準じる症例は 12%，LOHF に準じる症例が 0%，acute-on-chronic 型肝不全は 21% と低率であった。なお，肝移植は劇症肝炎急性型に準じる症例の 10%，劇症肝炎亜急性型に準じる症例は 12%，LOHF に準じる症例が 50% で実施されていた。死因は肝不全以外の合併症が 44 症例 (40%) と多く，特に非昏睡型急性肝不全ではその比率が 87% と高率であった。特にアルコール性の症例は acute-on-chronic 型肝不全に分類される症例が多く，多臓器不全で死亡する頻度が高率であった。

3) 診断基準の作成

我が国における「急性肝不全の診断基準」は Table 1 のように決定した。診断基準には従来の劇症肝炎，LOHF との関連を明確にするための注記を追記し，さらに肝性脳症の程度 (Table 2, 3) と成因の診断 (Table 4) に関する資料を添付した。

Table 1 急性肝不全の診断基準

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注1) B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく(Table 2)。但し、小児では「第5回小児肝臓ワークショップ(1988年)による小児肝性昏睡の分類」を用いる(Table 3)。
- (注5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)を改変した新指針に基づく(Table 4)。
- (注6) プロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上で、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は「遷発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

Table 2 肝性脳症の昏睡度分類 (犬山シンポジウム: 1972年)

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠・覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしなく、気にとめない状態	retrospective にしか判定できない 場合も多い
II	指南力(とき・場所)障害、物を取り違える(confusion) 異状行動(例: お金をまく、化粧品をゴミ箱にすてるなど) 時に傾眠傾向(普通の呼びかけで開眼し、会話ができる) 無礼な言動があったりするが、医師の指示には従う態度をみせる	興奮状態がない 尿、便失禁がない 羽ばたき振戦あり
III	しばしば興奮状態、せん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠傾向(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうが、医師の指示には従わない、または従えない(簡単な命令には応じる)	羽ばたき振戦あり 指南力障害は高度
IV	昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激には反応する	刺激に対して、払いのける 動作、顔をしかめる
V	深昏睡 痛み刺激に反応しない	

4. 考 案

我が国の急性肝不全では、欧米と異なってアセトアミノフェン中毒が稀である。このことは劇症肝炎ないしLOHF以外の急性肝不全に関する全国調査でも確認された。なお、同調査では、劇症肝炎以外の急性肝不全ではアルコール性肝炎が最も多いが、その病態はacute-on-chronicであり、劇症肝炎とは病態が異なることが明らかになった。また、循環不全などの急性肝不全は昏睡を伴わない症例も存在するが、死亡例でも死因は合

併症の症例が多く、肝不全の程度は軽度の場合が多いことが判明した。一方、プロトロンビン時間測定キットに関する調査では、劇症肝炎の診断基準で採用している40%に相当するINRは1.6から2.12とキットによって多彩であり、従来の劇症肝炎を網羅できる基準を設定するためには、INRを1.5以上と設定するのが妥当であると考えられた。

以上より、我が国における急性肝不全の診断基準としては、プロトロンビンのINRが1.5以上の症例を対

Table 3 小児肝性昏睡の分類 (第 5 回小児肝臓ワークショップ: 1988 年)

意識障害 (昏睡度)	年長児	乳児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない(生後 3 カ月以降)
III	大きな声で呼ぶとかろうじて開眼する	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが, 顔をしかめたり, 払いのけようとしたりする	
V	痛み刺激に全く反応しない	

Table 4 急性肝不全の成因分類

I. ウイルス性
I-① A 型
I-② B 型
I-②-1. 急性感染例
I-②-2. キャリア例*
I-②-2.i. 無症候性キャリア例 (誘因なし)
I-②-2.ii. 無症候性キャリアの再活性化例
I-②-2.iii. 既往感染の再活性化例 (de novo 肝炎)
I-②-3. 判定不能例
I-③ C 型
I-④ E 型
I-⑤ その他
II. 自己免疫性
III. 薬物性
III-① 薬物アレルギー
III-② 薬物中毒
IV. 循環障害
V. 悪性腫瘍の肝浸潤
VI. 代謝性
VII. 術後肝不全
VIII. その他
IX. 成因不明
X. 分類不能

I, II, III-①および IX は「劇症肝炎」に相当する急性肝不全の成因である。一方, III-②, IV ~ VIII は肝臓に炎症を伴わない急性肝不全に相当する。なお, これら分類に際して用いる診断基準は別途定める。

*無症候性キャリアで免疫抑制・化学療法が誘因で発症した場合は再活性化例として扱う。また, HBs 抗原陰性の既往感染例も再活性化した場合はキャリア例として扱うが, その位置づけに関しては, 今後検討することにする。

象とすることに決定したが、従来の診断基準との整合性を明らかにするため、「40%以下ないしはINRが1.5以上」と併記することにした。なお、INRが1.5以上の症例には肝性脳症を発症しない症例も多く含まれると想定される。このため、急性肝不全は「非昏睡型」と「昏睡型」に分類し、後者は従来の劇症肝炎と同様に初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が10日以内の「急性型」と11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することとした。

急性肝不全の成因に関しては、acute-on-chronicに該当するアルコール性肝炎は除外することを注記に明記した。また、「非昏睡型」も病型として含めることになったため、肝炎像を伴わない症例も急性肝不全の範疇として扱うことになった。なお、先行する慢性肝疾患が存在する症例はアルコール性肝炎と同様に急性肝不全から除外するのが原則である。しかし、最近では脂肪性肝疾患など生活習慣病に起因する軽度の肝疾患を有する症例が増加していることから、「肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じること」を急性肝不全の条件とした。このため、脂肪性肝疾患などの慢性肝疾患が認められる症例でも、先行する肝疾患が進展して肝機能の低下が認められない限り、急性肝不全から除外しないことにした。さらに、自己免疫性症例では先行する慢性肝疾患の有無が不明の場合が多いため、肝障害を発症する前の肝機能の低下が明らかでない場合は、急性肝不全から除外する必要はないことも明記した。

また、劇症肝炎の類縁疾患としては、初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が8~24週の症例をLOHFとして扱うことを注記に記載した。LOHFの診断基準は、従来の劇症肝炎の診断基準における注記とほぼ一致しているが⁴⁾、プロトロンビン時間に関して40%以下とともに「INRが1.5以上」を併記した。今後、LOHFは成因に関しても、急性肝不全と同様に肝炎像を伴わない症例も含めて診断することになる。なお、急性肝不全に「非昏睡型」の病型を設定したため、劇症肝炎の診断基準では前駆病変として注記に加えていた急性肝炎重症型に関する記載は削除した。

以上の急性肝不全に関する診断基準の設定に伴って、成因の分類はTable 3のように変更した。診断に際しての混乱を避けるため、Table 4の下欄には「従来の劇症肝炎に相当する成因」と「急性肝不全として新たに加わった成因」を明記している。なお、各成因と診断す

るために用いる基準に関しては、今後、ワーキンググループで詳細を決定する予定である。

5. 結 語

我が国における急性肝不全の診断基準を新たに作成した。今後、成因診断に際して用いる具体的な指針を設定するとともに、新たな診断基準に準拠して集計された症例を基に、この基準の意義を再評価する予定である。

文 献

- 1) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646—657
- 2) Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179—1197
- 3) 劇症肝炎の診断基準。A型肝炎、劇症肝炎：第12回犬山シンポジウム。中外医学社、東京、1982、p110—230
- 4) 持田 智、藤原研司。今月のテーマ「劇症肝炎、LOHFの現況」：我が国における劇症肝炎、LOHFの実態。日本消化器病学会雑誌 2002；99：895—904
- 5) 藤原研司、持田 智、松井 淳。劇症肝炎、遅発性肝不全（LOHF：late onset hepatic failure）の全国集計（2001年）。厚生労働省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」、平成14年度報告書。2003、p81—90
- 6) 持田 智、中山伸朗、森吉美穂、他。①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討、②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変、③肝移植適応ガイドラインの改訂。厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度報告書。2009、p16—18
- 7) 持田 智、中山伸朗、名越澄子、他。ワーキンググループ-1：研究報告書、①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討、②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変、③肝移植適応ガイドラインの改訂。厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成21年度報告書。2010、p89—92
- 8) 持田 智、中山伸朗、名越澄子、他。ワーキンググループ-1：研究報告書、我が国における「急性肝不全」の概念、診断基準の確立。厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「難治性の肝・

- 胆道疾患に関する調査研究班]平成 22 年度報告書. 2011, p91—94
- 9) 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2004 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 17 年度報告書. 2006, p61—69
- 10) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2005 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 18 年度報告書. 2007, p90—100
- 11) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2006 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 19 年度報告書. 2008, p83—94
- 12) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書. 2009, p83—93
- 13) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2008 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 21 年度報告書. 2010, p95—106

肝移植は肝癌治療の第一選択となりうるか？

順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科 市田隆文，玄田拓哉，平野克治

ポイント

現 状

- 肝癌に対する肝移植の適応基準は現状ではミラノ基準である。
- 肝癌に対する肝移植の理論的根拠は高癌化状態の背景肝臓と肝癌をすべて正常肝臓に置き換えることで、高癌化状態から免れることにある。
- 初回治療は肝予備力が保たれていれば局所療法が第一選択肢になる。
- down stage をしてミラノ基準内の肝癌となれば肝移植が選択される。
- 肝障害度 C の肝癌は肝移植が第一選択である。

対 案

- 肝癌は高癌化状態から出現する。そして、局所療法を施行しても、年率約 25% 前後の率で再発する。その再発様式は局所再発と異時性多中心性再発である。この再発率を考慮すれば肝移植が肝癌の第一選択である。
- 肝癌を見出した時点で、高癌化状態の肝臓すべてを正常の肝臓に置換すればこれら再発様式はなくなる。
- 肝癌に対する局所療法の生存曲線は 5 年生存率 50~60% が 10 年生存率で 20~30% と下がるが、肝移植の生存曲線は 5 年以降ほとんどプラトーである。このことを考慮すると肝移植が第一選択肢となることに何ら異存はない。

議 論

- 無尽蔵に脳死ドナー、生体ドナーを望むことは現実的ではない。
- 抗ウイルス療法で SVR が望める背景肝を有する肝癌は、再発抑止の可能性があるので局所療法が優先するが、1 度目の再発時点で肝移植の適応としても不自然ではない。
- 高癌化状態から出現した肝癌は、術後のマネジメントが困難と予想される場合は異時性多中心性再発を考慮して、肝移植が第一選択肢とするほうが合理的である。

展 望

- 脳死ドナーの潤沢な供給と術前のミラノ基準を凌駕する現在に即したバイオマーカーによる malignant potential と vascular invasiveness を描出、把握して再発のない脳死肝移植の推進がわれわれの役割であろう。

現在までにいたる歴史的背景

肝癌に対する肝移植の適応基準は、現状ではミラノ基準である¹⁾。それは、腫瘍結節が1結節であれば最大径5 cm未満、3結節の場合は最大径3 cm未満で、いずれも脈管浸潤がないことが前提となっている。すなわち、世界の脳死肝移植の肝癌に対する実績とそこから生まれてきた治療後の再発の脅威から、すべての肝癌を肝移植の適応にするのではなく、肝移植後、比較的予後の良好な症例を検討し、肝癌に対する脳死肝移植の適切な適応基準を設けることになった。それが1998年に報告されたミラノ基準である。

しかし、この基準の骨子となっている腫瘍径や個数の判断は今からおよそ十年前の画像診断での検討であり、今の進歩した医学機器の解像能をそのまま当てはめることはいささか無理があるが、このミラノ基準が今でもゴールドスタンダードになっている。したがって、肝癌に対する治療体系とは肝予備力、腫瘍径、腫瘍個数などを念頭に置いてどの治療法の選択が合理的かを討論することになる。

肝癌に対する肝移植の理論的根拠は、高癌化状態である背景の病的肝臓と肝癌をすべて正常肝臓に置き換え、高癌化状態から完全に免れること、このことが臨床的に最大のメリットとなる。肝癌に対する肝移植後の成績の悪化の原因と死因を考慮すると、それらの要因は肝癌細胞のグラフト肝臓もしくは他臓器への転移によるものがほとんどである。すなわち、高率にみられる肝癌の再発がその要因となっている。それを克服するために肝移植前の適応基準として、進行性肝癌であってもある種の個数と最大径を有する場合に肝移植後の成績が良好として、ミラノ基準が考案されたわけである。これらを留意しながら肝移植ははたして肝癌治療の第一選択になるのであろうか。

科学的根拠から導き出された肝癌の治療大系²⁾では、肝癌の第一選択は局所療法である。肝移植は肝予備力が劣ることにより局所療法の対象とな

らない場合、すなわち Child-Pugh 分類カテゴリー C の場合が第一選択となる。しかし、その場合ミラノ基準が必要条件となる。それ以外の肝予備力が十分保たれている場合は、基本的に初回治療は局所療法が第一選択肢とされている。その中でも、進行性肝癌の場合は局所療法を繰り返し、わが国では肝予備力が低下してくれば肝移植を考慮するが、欧米では down stage をしてミラノ基準内の肝癌となればその時点で肝移植が選択される³⁾。この場合は、局所療法を施してから肝移植に転じるわけで、初回治療からの第一選択にはならない。

一方、肝障害度 C の肝癌は肝移植が第一選択となりうる。それは肝癌の治療目的より慢性肝不全状態に対する肝移植医療であって、決して肝癌を目標とした肝移植というスタンスではない。したがって、肝障害度 C、Child-Pugh 分類カテゴリー C の背景肝予備能を有する肝癌の第一選択はミラノ基準を満たしていれば肝移植が第一選択になるというテーゼに異論はない。

対案——今の問題点

肝癌の再発様式と再発率を考慮すべきである。肝癌の再発には局所制御後の周辺に出現する局所再発と肝内転移が一番考えられるが、もう一つ重要なことは背景肝疾患の原因による異時性多中心性発癌によることも多くみられることである。したがって、これら二つの要因を合わせて、局所療法後の再発率は1年平均25%前後といわれている。

肝切除と肝移植の成績を比較すると、明らかに再発率に有意な差が認められる。すなわち、年率25%の肝切除の再発率に比して、肝移植の5年間の再発率はミラノ基準を順守すると10%以下に抑制することができる。肝移植の場合には理論的に局所再発はなく、またウイルス性肝疾患を背景病変として有する場合、多中心性発癌を潜在的に有する肝臓全体を新しいグラフト肝臓に置き換えることにより、この二つの再発因子を払拭するこ

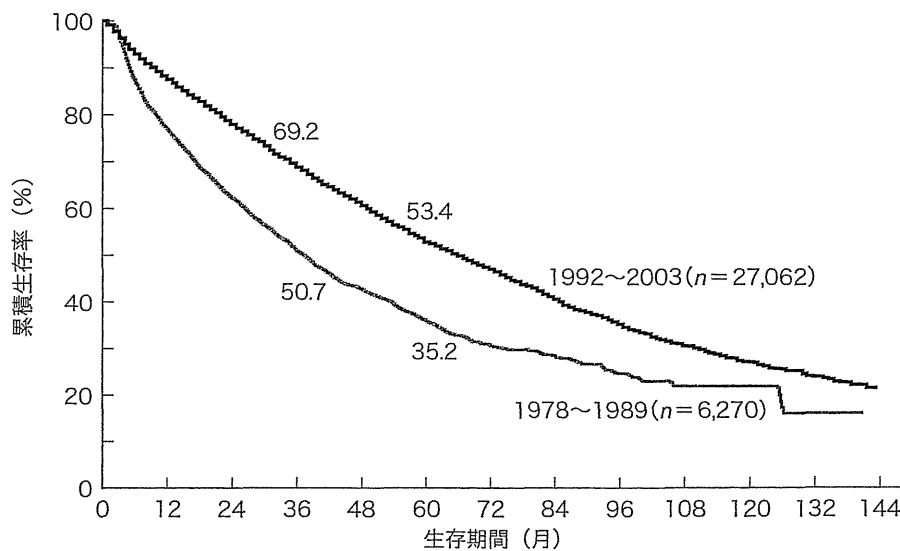


Fig. 1. 日本肝癌研究会の局所療法の代表的な肝切除の生存曲線

[文献4)より引用, 改変]

とになる。したがって、肝癌の再発率を考慮すれば肝移植が肝癌の第一選択になることは十分理解されるであろう。

もう一つの考え方を示そう。いくつかの選択しうる局所療法治療法別の臨床経過を検討すると、肝移植の臨床的意義が理解される。たとえば、肝切除後の経過を検討してみる。初回に肝切除を施行された症例の予後と経過をみてみると、日本肝癌研究会の肝切除後の生存率は5年生存率53.4%、10年生存率29.0%である⁴⁾。切除後の再手術や、他の治療法の介入はこの生存率ではうかがい知ることができないが、全般をとおしてみてもその生存曲線は限りなく低下している (Fig. 1)。

さらに、内科的局所療法としての超音波誘導下のラジオ波焼却療法 (RFA)、マイクロ波凝固療法 (PMCT)、エタノール局注療法 (PEIT) の合わせた最新の5年生存率は45.6%、10年生存率は15.7%とその生存曲線は、やはり肝切除と同様に低下の一途をたどっている。同様により進行性肝癌を対象とする経動脈的化学塞栓療法 (TACE) では、Takayasu らの報告⁵⁾でみられるように、5年生存率は26%と他の治療法に比して低く、さらにその生存曲線も、どんどん低下している。

ところが、唯一、この生存曲線がある一定の時

期からプラトーに達する治療法が存在する。それが肝移植である。もちろん、肝切除や局所療法と異なり、その歴史は浅いが、少なくとも5年生存率は70%と優れ、もっとも強調したいのは、その生存曲線がおおよそ3年を過ぎたあたりからプラトーに達することである⁶⁾ (Fig. 2)。その理由は肝癌を排除し、肝不全状況にある肝臓を正常肝に置換するため、再発がなければ、正常肝臓として限りなく生命は延長することになると考えるからで、何ら不思議なことではない。このことから、肝癌に対する肝移植を第一選択肢にする臨床的意義はきわめて高いといえよう。事実、日本肝移植研究会の生体肝移植の報告でも、生存率を検討すると肝細胞癌の成績は3~5年後プラトーになっている⁷⁾ (Fig. 3)。

両者の比較——解決のための模索

しかし、すべての肝癌に対して初回で肝移植を選択することはできるのだろうか。アンチテーゼとして肝移植を第一選択肢としたが、現実的にはドナーが無尽蔵に存在するわけではないので、ある程度肝移植の適応としての肝癌症例を選別する必要がある。

抗ウイルス療法で持続的ウイルス陰性化 (SVR)