

Review Article

肝がんに対する肝移植

東京慈恵会医科大学 外科学講座 矢永 勝彦

1. はじめに

わが国では成人間の生体肝移植が1998年以来急速に増加し、肝腫瘍、なかでも肝細胞癌に対する肝移植が治療手段として現実的なものとなった。本稿では肝腫瘍に対する肝移植につき概説する。

2. 肝がんに対する肝移植の歴史

肝移植の臨床例はThomas E. Starzlにより1963年に開始されたが、初期には肝全摘による根治を目指し、切除不能な巨大肝細胞癌や大腸癌肝転移などの肝悪性腫瘍に対する肝移植が積極的に行われた¹⁾。しかしながら術後早期の再発死が高頻度であったため、かかる進行悪性腫瘍は急速に移植適応から外された。1985年にPittsburgh大学の岩月舜三郎らが肝硬変患者に対する移植に際し、肝細胞癌が移植前の評価あるいは摘出肝で発見された(incidental hepatoma)場合は移植後の再発がほとんどなく²⁾、また1991年には腫瘍が単発で径5 cm以下なら再発率が低いことを報告した³⁾。以来、肝細胞癌に対す

る肝移植適応に関しては腫瘍の最大径や個数などの条件を比較的早期に限定し、また高率に合併する肝炎ウイルスの移植肝への感染対策を併施することで良好な予後が得られることが判明していった(表1)。

一方、肝細胞癌とともに原発性肝癌に分類される胆管細胞癌に関してはその腺癌としての特性のためか、主として高率な局所再発により移植成績は依然として不良であり、硬化性胆管炎に対する移植後にincidentalに発見された場合の予後については未だ定説がないため、現時点では肝移植の良い適応とはならない。転移性肝腫瘍に関しては既に全身疾患との認識から一般には適応外とされてきたが、唯一、神経内分泌腫瘍の肝転移のみが肝移植の適応として今日に至っている。

3. 適応疾患と予後

肝移植の適応となる代表的な腫瘍性疾患を表2に示す。図1に肝腫瘍に対するわが国における生体肝移植の治療成績を示す。

表1 肝細胞癌に対する肝移植の治療成績

著者	発表年	症例数	生存率 (%)		
			1年	3年	5年
Ringe	1991	61	37.7	15	15
Mazzaferro	1996	48		79(4年)	
Otto	1998	50		53	
Klintmalm	1998	422	72		44
Bismuth	1999	125	82	76	74
Llovet	1999	77	84	69	69
Figuera	2000	85	84	74	60
DeCarlis	2001	121			64
本邦全国集計*	2002	126			
(藤堂)		Milan criteria 適合例	74	74	
		〃〃 非適合例	78	54	

*生体肝移植例

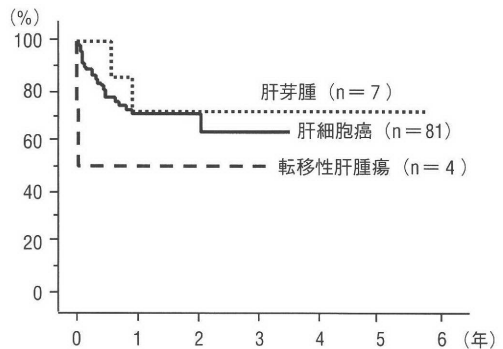


図1 わが国における肝腫瘍に対する生体肝移植の治療成績(2002年日本肝移植研究会集計)

表2 肝移植の適応となる肝腫瘍

1. 原発性肝腫瘍
1) 悪性
肝細胞癌 肝芽腫 類上皮性血管内皮腫
2) 良性
症候性巨大血管腫 症候性多発腺腫症
2. 転移性肝腫瘍
神経内分泌腫瘍

表4 肝細胞癌に対する肝移植の予後規定因子

1. 肉眼所見
腫瘍径、腫瘍個数、脈管侵襲の有無
2. 組織所見
組織学的脈管侵襲の有無
分化度：低分化 (fibrolamellar type) vs. 高・中分化

4. 原発性肝癌に対する肝移植

1) 肝細胞癌

慢性肝疾患、特にB、C型の肝炎ウイルス由来の肝硬変を母地とし、肝切除後には5年で約75%と高率で、主として残肝に再発する。その点肝細胞癌に対する肝移植は、最大限のsurgical marginの確保、発癌の母地となる自己肝の全摘、ならびに肝機能の正常化を可能にする、より根治的な治療法である。しかしながら前述の如く、死体肝移植の早期に頻繁に行われた進行肝細胞癌に対する肝移植では、術後早期の再発で予後不良であった。このため国内外の脳死肝移植の適応条件は主にMilan criteriaにより規制されている(表3)⁴⁾。ただし、Milan criteriaを若干逸脱しても再発率は必ずしも高くないため(表3)、その適応は拡大される方向にある。

肝のmanipulationを伴う肝移植では末梢血中のAFP mRNAは予後を反映しない。このため肝移植周術期の有用な分子生物学的な癌再発や進展度のマーカーの開発が待たれる。

なお生体肝移植ではレシピエントが特定される上に脳死移植と異なって待機中の癌進展の問題がないため、適応範囲の拡大が容認される傾向がある。実際、わが国の大半の移植施設では肝に限局し脈管侵襲がないことのみを条件とし、腫瘍径や個数による制約を設けていない施設が多い。

表4にこれまでに報告されている肝細胞癌に対する肝移植の予後規定因子を示す。

脳死肝移植では移植待機日数が長期に及ぶ可能性

表3 肝細胞癌に対する肝移植の適応

・ Iwatsuki S, et al. (<i>Ann Surg</i> 1991)
5 cm以下単発&脈管侵襲(一)なら予後良好
・ Bismuth H, et al. (<i>Ann Surg</i> 1993)
3 cm未満2個以内なら3年生存/無再発生存率83%
・ Mazzaferro V, et al. (<i>N Engl J Med</i> 1996) (Milan criteria)
単発5 cm以下 or 3 cm以下3個以内で、脈管侵襲(一)、リンパ節転移(一)、遠隔転移(一)なら4年生存率79%
・ Yao FY, et al. (<i>Hepatology</i> 2001)
単発6.5cm以下、4.5cm以下3個以内、または腫瘍径合計8 cm以下でも1年/5年生存が各90%、75.2%
・ Roayaie S, et al. (<i>Ann Surg</i> 2002)
腫瘍径5-7 cmでも組織学的脈管侵襲(一)なら予後良好

があり、その間の癌進展を抑える移植待機中の肝動脈化学塞栓療法(TACE)が有用と報告されている。TACEによる肝動脈の内膜損傷で移植時に肝動脈血栓症が発生する可能性が危惧されるが、実際は問題ないとされている。生体肝移植の場合は待機日数が短いため、術前治療は一般に不要である。ただし移植手術に際してはドナーの手術室搬入に先立って患者の開腹によるリンパ節転移や腹水細胞診などの腹腔内検索を行う必要があるため、手術時間が通常より3~4時間延びる欠点を有する。

肝移植後の肝細胞癌再発部位として、逆説的であるが移植肝に最も高率に発生し、ついで肺、骨、リンパ節、副腎の順である。移植肝への高率な再発については流血中の癌細胞が虚血再灌流障害で傷んだ類洞内皮へ着床する機序、あるいはいわゆるhoming theoryが想定される。このため周術期のadjuvant化学療法が血中を循環する癌細胞や微小転移巣に作用して再発率を下げる可能性がある。特に肝細胞癌ではシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシンなどの免疫抑制剤がmultiple drug resistance gene(MDR-1)とそのP-glycoprotein産物を介してepirubicinなどのanthracycline系の薬剤耐性を抑えよとの報告があるが、肝移植周術期のadjuvant化学療法に関するcontrolled trialが行われていないため、その効果は確認されていない。

一方、並存するB型あるいはC型肝炎の再発制御は良好な移植成績の確保に重要である。B型では無治療の場合、移植後2カ月以内に80%以上が再発

し、平均2年で肝硬変に進行してgraft failureに陥る。このため移植肝へのB型肝炎再発予防策として、lamivudineによる血中HBV-DNA陰性化を待って肝移植を行い、術中には無肝期からHBs抗体価の高い免疫グロブリン（ヘブスブリンIH）を投与し、術後はHbsAbを200-500 IU/L以上に維持し、またlamivudineを継続する。これにより約90%でB型肝炎の再発が予防できるとされている。

C型に関しては移植肝がほぼ100%再感染し、術後6カ月以内に臨床的な肝炎が50~80%に発生する。5年で20%が肝硬変へと進行するとの報告があり、また術後1年の時点での肝炎の有無が長期予後を大きく左右するとされている。HCVウイルス量は移植後に一般に10~20倍に増加し、特にステロイドの投与量との関連が報告されているが、予後との関係は明確でない。わが国で高頻度なGenotype 1bでは再発率が高く、また肝炎の程度が強いことが示唆されている。再発対策としては、インターフェロン α とリバビリンの併用により35%でHCVを持続的に排除できるとされている。

2) 特殊な肝腫瘍に対する肝移植

肝芽腫は特に5歳以下、特に1歳半以下の小児に好発する悪性腫瘍で、並存肝疾患の合併は稀であり、また肝細胞癌に比べて再発率が低く、90~95%でAFPが有用な腫瘍マーカーとなる。近年cisplatinを主体とした化学療法の有効性が報告されているが、肝移植はかかる術前化学療法にもかかわらず肝切除不能な肝に局限した症例に対して行われており、良好な治療成績が得られている。予後規定因子として肝切除歴、肝内多発、脈管侵襲などが報告されている。

類上皮性血管内皮腫は若年成人にみられる稀な血管内皮由来の腫瘍で、その臨床像は多彩で腫瘍の発

育速度も多様である。肝両葉に多発することが多く、肺などの肝外転移や肝門部リンパ節転移を認める例でも肝移植により高率に根治あるいは有意な延命効果が得られる。なお類似疾患の血管肉腫では肝移植の適応はない。

糖原病Ia型で肝腺腫が多発する場合があり、腫瘍内出血で症候性になった場合あるいは低血糖発作が難治性である場合に肝移植の適応となる。時に腺腫内の癌化が報告されているため、注意を要する。

巨大血管腫は通常は肝移植の適応外であるが、例外的にKasabach-Merritt症候群など症候性となった場合に限り移植適応となる。

5. 転移性肝腫瘍に対する肝移植

今日、転移性肝腫瘍の中で肝移植の適応となるのは神経内分泌腫瘍のみである。同腫瘍は比較的悪性度が低く、発育が比較的緩徐で、肝全摘によりカルチノイド症候群などの症状が同時に制御可能である上に、近年octreotideシンチによる遠隔転移の検出能の向上で、手術適応がよりの確になった。ただし根治率は必ずしも高くなく、また近年の化学療法の奏功率の向上もあり、最近はその移植適応は消化管カルチノイドの肝転移に限定されつつある。

6. おわりに

以上、わが国では瞬く間に成人間の生体肝移植が全体の6割を超えるに至り、また抗ウイルス肝炎療法の進歩もあって、特に肝細胞癌に対する肝移植が急速に普及しつつある。しかしながら肝腫瘍に対する生体肝移植は当面私費診療である上に、B型肝炎硬変を母地とした肝細胞癌の場合にはさらに保険適応外の免疫グロブリン投与が必須であるため、早急な高額な医療費負担の軽減策の実施が望まれる。

- [文献] 1) Starzl TE, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168 (3):392-415.
 2) Iwatsuki S, et al. Role of liver transplantation in cancer surgery. *Ann Surg* 1985;202 (4):401-7.
 3) Iwatsuki S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991;214 (3):221-8.
 4) Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.