

肝細胞癌に対する生体肝移植の適応と成績

(文責 肝胆膵・移植外科 高田泰次)

肝細胞癌に対する肝移植は、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。本邦ではミラノ基準を満たした肝細胞癌に対する生体肝移植が平成 16 年 1 月から、脳死肝移植が同 18 年 4 月から保険診療となった。このミラノ基準とは、1996 年にミラノ大学の Mazzaferro らが脳死肝移植に関して報告した論文 (N Engl J Med 1996) に由来し、術前画像診断で脈管浸潤およびリンパ節転移が無く、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 以下という基準で移植を行ったところ、移植後 4 年生存率が 75% であり肝癌以外の移植症例と同等の成績が得られたというものである。この基準は米国 UNOS での listing criteria にも現在採用されている。一方、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適応基準の拡大を図る報告も見られる。Yao らは (Hepatology 2001)、術前画像診断により単発例では径が 6.5cm 以内、多発例では 3 個以内で最大径が 4.5cm 以内かつ腫瘍径の合計が 8cm 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 83.5% であった。いずれにしても肝細胞癌患者に対する脳死肝移植を考える場合は、ドナー不足から数に限りのある移植臓器を有効に利用する必要があり、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が背景にある。

しかし、肝細胞癌に対する生体肝移植の適応を考える場合、生体ドナーは特定の患者 (レシピエント) に対する特定のドナーであり、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ことがない。そのため、ドナーとレシピエント両者の十分な理解の上で、適応基準を拡大できる可能性がある。一方で、健常ドナーからの臓器提供が必要なため、そのリスクに見合うだけの成績が期待できる厳密な適応基準が必要との考えもある。

このように肝細胞癌に対する生体肝移植の適応基準については議論の多いところであるが、われわれ京都大学を含めて本邦の多くの移植施設では、腫瘍因子として 1) 肝外転移がない、2) 肝静脈、門脈など脈管への肉眼的浸潤・腫瘍栓がない、3) 腫瘍径や個数に制限を設けない、を適応基準としている。一方、ほぼ全例の施設で、肝切除や RFA などの局所治療も含めた他治療でコントロールできない、または肝機能不良のため他治療が適応されない症例に限定している。これは、肝移植の場合手術侵襲が大きく合併症が少なくないこと、さらに生体ドナーの負担・リスクを考慮して、他治療で腫瘍のコントロールが可能な場合はまずそれを第一選択とし、生体肝移植を second-line の治療と捉える立場である。2005 年版「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」でも、肝障害度 C の肝硬変を合併したミラノ基準内の肝細胞癌症例に対してのみ肝移植が推奨されている。

肝細胞癌に対する生体肝移植の当科の成績は、1998 年 2 月から 2005 年 10 月までに

実施した 123 例の全体の術後 5 年粗生存率が 69%、無再発生存率が 65%であった。術前診断では指摘されず摘出肝で肝細胞癌が見つかった (incidental tumor) 11 症例を除き、術前ミラノ基準を満たす症例 (62 例) と超える症例 (50 例) を比較すると、5 年生存率はそれぞれ 73%と 63%で有意差を認めなかったが、5 年再発率は 13%と 31%で有意差を認めた ($p=0.015$)。しかしミラノ基準外でも腫瘍個数 10 個以下かつ最大径 5cm 以下を満たす場合 ($n=28$) とそれを超える場合 ($n=22$) の 2 つの亜群に分けて検討すると、再発率、生存率がそれぞれ 10% vs. 65%、88% vs. 29%と有意差を認めた (ともに $p<0.01$)。この亜群の解析結果からはミラノ基準を超えた適応拡大の可能性が示唆される。また他の治療法との比較においてこれまでの成績を考えると、同意した生体ドナーが得られる場合は肝障害度 (Child) C に限定せずまだ予備能が残された患者にも移植という選択肢が与えられるべきかもしれない。今後は risk-benefit を考慮して肝細胞癌に対する集学的治療の中での生体肝移植の役割を明らかにする必要がある。