日消外会誌　40（5）：536～540，2007年

総　説

肝細胞癌に対する生体肝移植と脳死肝移植の適応をめぐる世界の22施設での考え方

長崎大学大学院移植・消化器外科
江口　晋　高槻　光寿　曽山　明彦
日高　匡章　渡海　大隆　濱崎　幸司
宮崎　健介　田島　義証　兼松　隆之

現在の世界各地での肝細胞癌（以下，HCC）に対する肝移植（以下，LT）適応の考え方を明らかにする目的で以下の検討を施行した．海外22LT施設へ以下の質問を送付.（1）What is an indication of LT for HCC at your center？（2）Is the indication for HCC different between deceased donor（以下，DD）LT and living donor（以下，LD）LT？（3）If so, how and why？DDLT適応：アジア　Milano基準（以下，M-C）2/4（50%），UCSF基準（以下，UCSF-C）2/4（50%）．豪・欧州M-C 12/13（92%）が大部分．米国M-C 2/5（40%），UCSF-C 3/5（60%）で，進行例には脂肪肝グラフトなどを利用．LDLT適応：アジア　M-C 2/4（50%），UCSF-C 2/4（50%）．豪・欧州M-C 9/12（75%），UCSF-C 2/11（25%）．米国M-C 1/5（20%），M-Cを超えた例のみLDLT 1/5（20%），LDLTはHCCに対して行わない3/5（60%）．アジアではHCCに対するLT適応は広めで，豪・欧州ではMCに沿う傾向であった．米国ではM-C，UCSF-C内のHCCにはDDを配分し，進行例には境界グラフトを用いる傾向であった．

はじめに

肝細胞癌（以下，肝癌）に対する肝移植の適応としてはミラノ基準（Milan criteria；以下，M-C）が汎用されており，本邦の肝癌に対する肝移植の保険適応にも使用されている．**Table 1**に示すように，M-Cでは術前画像で遠隔転移がなく，脈管侵襲がなければ，単発肝癌5cm以下もしくは多発肝癌個数3個まで最大径3cm以下を肝移植の良い適応としている[1]．この基準を遵守すると移植後の5年患者生存率が70%以上，5年無再発率が15%以下，待機リストからの脱落の危険率が月間4%と良好な成績が得られるとの報告である[1]．また，2004年にはカリフォルニア大学サンフランシスコ校（以下，UCSF）からUCSF criteria（UCSF-C，**Table 1**）が提案され，この基準を遵守するとM-C内と同等の成績が維持できるとされている[2]．

しかし，世界の各地では脳死肝移植（deceased donor liver transplantation；以下，DDLT），生体肝移植（living donor liver transplantation；以下，LDLT）に対する考え方，特に肝癌に対する肝移植適応に差異を生じているようで，昨今，議論の的となっている[3)～5)]．

そこで今回，現在の世界各地域での肝癌に対する肝移植適応についての考え方を知り，またLDLTとDDLTでのその移植適応の差異を明らかにすることを目的に以下の検討を行った．

対象と方法

年間の移植数が50例以上と考えられる施設に対してe-mailにて肝癌に対する肝移植の適応に関する質問を送付した．Personal communication形式に当科関連の施設にのみへの送付にとどまった．なお，日本ではDDLTは極めて少なく，またM-CがLDLT，DDLTの保険適応となっているため，純粋な医学的適応の評価とはならないため，

＜2006年10月25日受理＞別刷請求先：江口　晋
〒852-8501　長崎市坂本1―7―1　長崎大学大学院移植・消化器外科

Table 1 General indications of liver transplantation for HCC

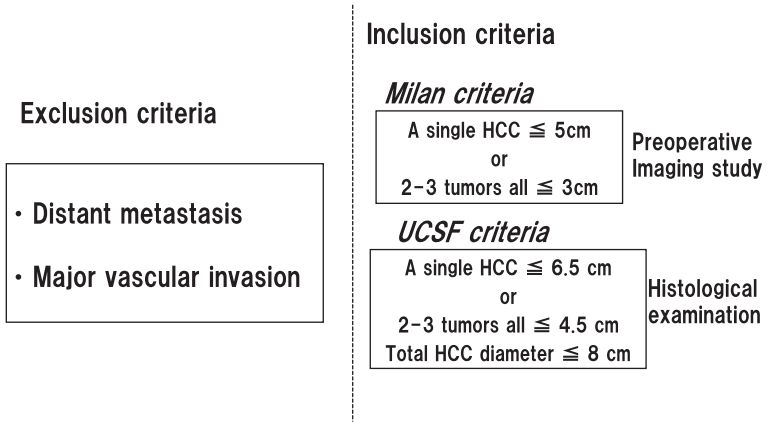


Table 2 Replied centers

Asia (4)	Chang gung memorial hospital, University of Hong Kong, Seoul National university, Asan Medical Center
Australia/Europe (11)	University Medical Center Groningen, University of Udine, Ospedali Riuniti di Bergamo, University of Liege, Hopital Paul-Brousse, Hospital Beaujon, University of Hamburg, Humboldt University, Belrin, Queen Elizabeth Hospital, Kings College Hospital, Queensland liver transplant service, University of Sidney
U.S.A. (5)	Pittsuburgh University, University of Miami, Cedars-Sinai Medical Center, Mount-Sinai Medical Center, University California of Los Angeles

今回の検討からは除外した．質問を送付したのは22の施設である（**Table 2**）．

これらの施設をアジア，ヨーロッパ/オーストラリア，アメリカの三つの地域に分けて以下の検討を行った．質問項目は，1. What is an indication of OLT for HCC at your center？（肝癌に対する肝移植適応は？）2. Is the indication for HCC different between DDLT and LDLT？（脳死肝移植と生体肝移植で肝癌に対する肝移植適応に差はあるのか？）3. If so, how and why？（もし，適応に差があるのならどのように差があるのか？）の3点である．文献検索はPubMedを用い，キーワードを「hepatocellular carcinoma（HCC）」,「liver transplantation」,「indication」として1990年1月より2006年4月まで検索したところ，134例の報告があり，参考文献とした．

結　果

1. 肝癌に対するDDLT適応

アジアにおいてはM-Cが2/4（50%），UCSF-C 2/4（50%）であった．オーストラリアではM-Cが2/2（100%），ヨーロッパではM-Cが10/11（91%），UCSF-C 1/11（9%）とM-Cが大部分を占めていた．アメリカではM-Cが2/5（40%），UCSF-C 3/5（60%）であり，UCSF-Cまで広げている施設では，脂肪肝グラフトなど，肝癌以外には用いることが躊躇される，いわゆる境界グラフト（マージナルグラフト）を使用していた（**Fig. 1**）．

2. 肝癌に対するLDLT適応

アジアにおいてはM-Cが2/4（50%），UCSF-C 2/4（50%）であった．オーストラリアではM-C 1/1（100%），ヨーロッパではM-C 8/11（73%），UCSF-C 2/11（27%）であった．アメリカではM-C 1/5（20%），M-Cを超えたもののみ生体肝移植1/5（20%），LDLTは肝癌に対して行わない3/5（60%）であった．LDLTは肝癌に対して行わないとした施設ではMC内のHCCはDDLTを，それを超えたものは前出のマージナルグラフトを用い

Fig. 1　An indication of deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.
M-C：Milano criteria, UCSF-C：UCSF criteria.

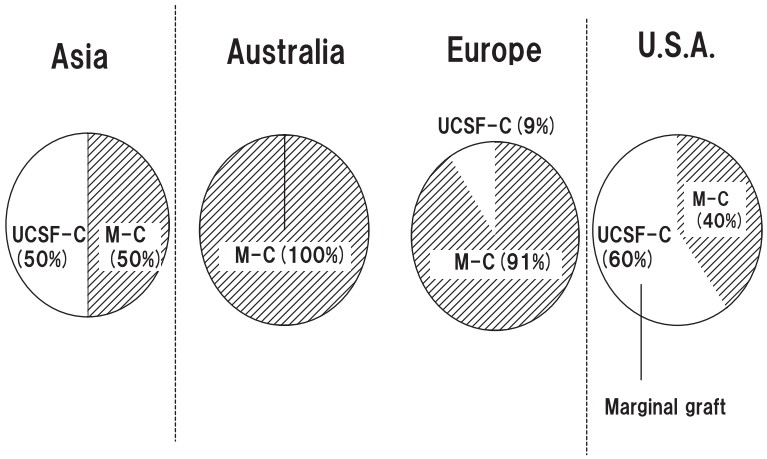
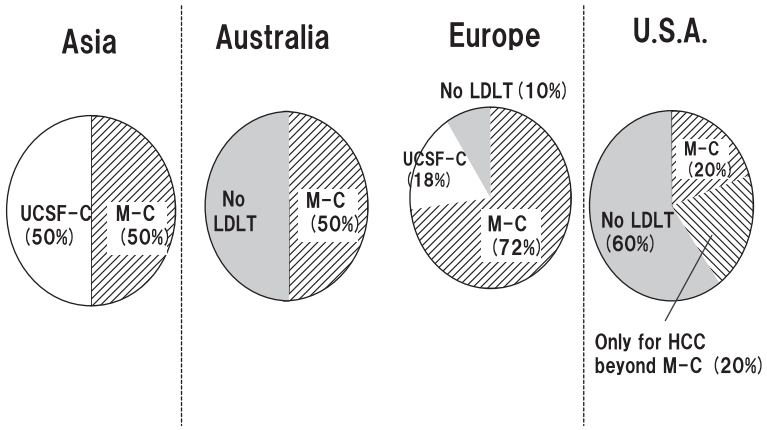


Fig. 2　An indication of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma.
M-C：Milano criteria, UCSF-C：UCSF criteria, LDLT：living donor liver transplantation.



て肝移植を行っていた（**Fig. 2**）.

3. LDLT と DDLT で適応相違の理由

LDLT において肝癌に対する肝移植適応拡大の理由

①腫瘍の個数，大きさは個人個人において肝癌の生物学的悪性度の指標とはならない，② LDLT のみがミラノ基準を超えた肝癌に対する可能性のある治療である，であった．これらはすべてアジア地域施設よりの回答に含まれていた．

LDLT において肝癌に対する肝移植適応縮小の理由

①ドナーに対する危険性，②もし，LDLT で移植肝不全に陥った場合に DDLT のリストにのせることのジレンマ，③ M-C より適応を拡大した場合

の成績を明らかにした研究はない，であった．これらの回答はすべて欧州，豪州地区から回答に含まれていた．米国でも境界グラフトが用いられる理由として同様の理由が挙げられていた．

考　察

DDLTでは脳死となった前意思の確認できた患者のみがドナーとなりうるもので，その成立条件はある程度明確である．それに対し，LDLTでは条件を満たすすべての人間（家族）がドナーになりうる可能性を持っており，時にドナーとならなければならないかの様な圧力となりかねない．したがって，LDLTにおけるドナー選択は移植医の高い倫理観と高邁な精神によるところが大きいと考えられる．特に，肝癌に対する肝移植ではLDLTに頼るしかない我が国の現状からすれば，肝癌に対するLDLTの適応がやや広まりつつあるのではないかということを感じている．そこで今回，現在の世界各地域での肝癌に対する肝移植適応についての考え方を知り，またLDLTとDDLTでの世界各地での移植適応の差異を明らかにすることで，我が国の肝癌に対するLDLTの今後の方向性の参考とする意味から検討を行った．

今回，世界の地域を三つに分けて検討を行った．まず，日本はDDLTの普及がなく除外し，LDLTが先行するがDDLTも可能なアジア諸国（韓国，香港）を1群とした．次に，おのおの臓器移植ネットワークを持ち倫理的な概念が近似していると考えられるヨーロッパ・オーストラリアを1群とした．最後にUNOS，および臓器分配にMELDシステムを導入し，特に肝癌に対する付加ポイントを議論している米国を1群として評価した[6)7)]．この3群に分類することにより肝癌に対する肝移植，特にLDLTの導入に関する考え方の地域的差異を浮き彫りにしようと考えた．

実際，世界各地で肝癌に対する肝移植適応に差異を認めた．肝癌が多くDDLTが少ないアジアでは，その移植適応をM-Cから拡大する比率が多く，LDLTでもその傾向は変わらなかった．ヨーロッパ・オーストラリアでは，その他の地域に比べ，M-Cを遵守する傾向があり（LDLTでも72%），肝癌に対する移植適応，特にLDLTの導入には慎重である姿勢がうかがわれた．アメリカではMELD priorityポイントのためにM-C内の肝癌に対しては，DD肝が以前より容易に入手できるようになったが，M-Cを超えた症例にはLDLTよりも脂肪肝などのマージナルグラフトを使用した肝移植が増えてきていることが明らかとなった．

バルセロナグループは肝癌患者が脳死移植まで7か月以上待機しなければならないなら，LDLTが成功し，生体肝ドナーの死亡率が0.3%以下と仮定すると，LDLTは肝癌患者の寿命を延長させ，かつ経済的な治療であると試算している[8)]．逆に，移植を受けたStage I肝癌患者で，約25～31%に実際肝癌がなかったとの報告もあり[9)]，今回の検討内でのアメリカの施設のように，脂肪肝グラフトなどのマージナルグラフトを含めた脳死ドナー肝の入手が可能な地域ではLDLTの積極的導入が消極的となっているようである．もちろん，ドナーの危険性，死亡率などが慎重論の根源にあることは明らかではあるが，これも地域差がある．

今回の検討は，大規模なサーチではなくpersonal communicationをベースとしているので，偏りがある可能性は否定できないが，現在の世界での肝癌に対する肝移植の考え方を認識することが可能であった．

文　献

1) 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
2) Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al：Liver transplantation for hepatocellular carcinoma：comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. Liver Transpl **8**：765—774, 2002
3) Hiatt JR, Carmody IC, Busuttil RW：Should we expand the criteria for hepatocellular carcinoma with living-donor liver transplantation？—no, never. J Hepatol **43**：573—577, 2005
4) Clavien PA：Fourth forum on liver transplantation hepatocellular carcinoma：where are the controversies? J Hepatol **43**：556—557, 2005
5) Broelsch CE, Frilling A, Malago M：Should we expand the criteria for liver transplantation for

hepatocellular carcinoma—yes, of course! J Hepatol **43**：569—573, 2005
6) Freeman RB Jr, Wiesner RH, Hasper A et al：The new liver allocation system：moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl **8**：851—858, 2002
7) Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E et al：United network for organ sharing organ procurement and transplantation Network liver and transplantation committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl **10**：7—15, 2004
8) Llovet JM, Fuster J, Bruix J：Barcelona-clinic liver cancer group. The Barcelona approach：diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl **10**（2 Suppl 1）：S 115—120, 2004
9) Brown RS Jr, Russo MW, Lai M et al：A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med **348**：818—825, 2003

Current Status in Indication of Deceased and Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in 22 Liver Transplant Centers in the World

Susumu Eguchi, Mitsuhisa Takatsuki, Akihiko Soyama,
Masaaki Hidaka, Hirotaka Tokai, Koji Hamasaki,
Kensuke Miyazaki, Yoshitsugu Tajima and Takashi Kanematsu
Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

We clarified the differences in indications of liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC) outside Japan, sending 3 queries to 22 LT centers：(1) What is an indication of LT for HCC at your center？ (2) Is the indication for HCC different between deceased donor (DD) LT and living donor (LD) LT？ (3) If so, how and why? The indication of DDLT for HCC was Milano criteria (M-C) in 2/4 (50%) and UCSF criteria (UCSF-C) in 2/4 in Asia (50%). In Australia and Europe, M-C was 12/13 (92%). In the USA, 2/5 used M-C (40%), while 3/5 used UCSF-C (60%) but only with a marginal graft, e.g., fatty liver graft. The indication of LDLT for HCC in Asia was still 2/4 (50%) with M-C and 2/4 with UCSF-C (50%). In Europe, 9/12 centers stay with M-C (66%). In the USA, 3/5 centers do not conduct LDLT for HCC, since they use marginal DD liver for patients beyond M-C. One center conducts LDLT only for HCC beyond M-C. Asia produced more opinions to expand LT indications for HCC. In Europe and Australia, an indication of LT for HCC tends to be strict with M-C even for LDLT. In the USA, because of their own allocation system, DD liver is rather easily available for patients within M-C or UCSF-C. Patients beyond M-C tend to be transplanted with marginal grafts or undergo LDLT.

Key words：hepatocellular carcinoma, indication, liver transplantation

〔Jpn J Gastroenterol Surg 40：536—540, 2007〕

Reprint requests：Susumu Eguchi　Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 852-8501 JAPAN

Accepted：October 25, 2006

©2007 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/