

## CQ14

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

### 推 奨

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内\*であれば肝移植が推奨される。 (強い推奨)

\*遠隔転移や脈管侵襲なし，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500ng/mL 以下

### ■ 背 景

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝硬変は、予後不良の末期肝臓病であり、各種治療への忍容性も低い。このため、肝細胞癌合併のいかんによらず、肝移植のみが予後に貢献できる治療とされている。しかし、実際の臨床現場では、近年著しく進歩した低侵襲な治療が、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して行われている場合も少なくない。そのため、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して推奨できる治療について検討した。

### ■サイエンティフィックステートメント

1982年1月から2016年6月までに報告された肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) または末期肝硬変に合併した肝細胞癌の治療成績を含む論文 409 篇のなかから 47 篇を一次選択した。このうち症例数の少ない報告を除外し、治療の対象と選択基準が明確な 4 篇を採用した。また、本補訂版より本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植の論文が 1 篇追加採用された。

Mazzaferro らはミラノ基準内 (脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径 5 cm 以下、多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以下) の肝細胞癌を対象に肝移植を行い、Child-Pugh 分類 C 15 例の移植後生存率が 1 年 : 93%、3 年 : 93%、4 年 : 80%、また無再発生存率が 1 年 : 93%、3 年 : 86%、4 年 : 86%と、Child-Pugh 分類 A/B の移植成績と同等であったことを報告している<sup>1)</sup>。また、本邦の多施設での肝細胞癌に対する生体肝移植施行例をまとめた報告では、Child-Pugh 分類 C 156 例の移植後生存率が 1 年 : 75.1%、3 年 : 68.7%、再発率が 1 年 : 9.9%、3 年 : 16.1%であり、Child-Pugh 分類 A/B と同等の成績が示されている<sup>2)</sup>。一方、ミラノ基準内の肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入 (PEI) と肝移植の成績を多施設共同で後ろ向きに調査した報告では、Child-Pugh 分類 C では、平均生存期間が肝移植群 95.3 カ月に対して PEI 群 31.5 カ月、無再発期間が肝移植群 139.0 カ月に対して PEI 群 34.8 カ月であり、PEI に比べて肝移植の成績が優れていた<sup>3)</sup>。また、塞栓療法に関する 443 例の肝細胞癌に対する後ろ向きの検討では、Child-Pugh 分類 C では塞栓療法後 6 週以内の死亡および緊急肝移植の危険性が Child-Pugh 分類 A の 5.4 倍、不可逆的な肝障害が出現する危険性が 59 倍であったと報告されている<sup>4)</sup>。また、本邦の肝

細胞癌に対する生体肝移植症例の検討において、遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500ng/mL以下（5-5-500基準）の症例においてミラノ基準と同等の低い再発率、高い生存率を保ちながら適応となる患者を最大数にできることが2019年に報告された<sup>5)</sup>。

## ■ 解 説

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍進行度がミラノ基準内であれば良好な予後が期待できる。欧米での肝細胞癌に対する移植は、背景肝の状態を問わないため、代償期肝硬変の患者が一定数含まれた報告である。しかし、非代償性肝硬変に合併した肝細胞癌に対する本邦の移植成績も欧米からの報告と同様に良好であり、肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌は、ミラノ基準内であれば肝移植が推奨されると結論した。肝移植の適応に関して、バイオマーカーを加えるべきかどうかの議論がなされてきたが、日本肝移植研究会（現日本肝移植学会）による本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植965例の検討において、腫瘍径を5cmに固定、腫瘍数とAFP値、PIVKA-II値を変動させ、ミラノ基準<sup>1)</sup>で達成された5年再発率10%未満、5年生存率70%以上を担保しつつ組み入れ患者が最大になる基準が検討され、5-5-500基準（遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500ng/mL以下）が生体肝移植の拡大適応として提唱された<sup>5)</sup>（CQ29参照）。

その他の既存の治療については、肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対して安全に行い得るかどうか、また予後に貢献できるかが問題となる。肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対する肝切除は、まとまった報告がなく、一般に適応外として取り扱われていると考えられる。局所療法の中でPEIに関しては、治療後短期の生存曲線は肝移植を若干上回るものの、最終的な予後は肝移植と比較して不良であった。この結果からは、短期的な治療安全性は問題ないものの、長期的な治療効果には乏しいと判断した。近年局所療法の主体となっている焼灼療法に関するまとまった報告は、今回の検索範囲では認められなかった。塞栓療法の長期生存に関する報告はなかったが、今回検索した論文の結果から、肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対する施行は合併症の危険性が高いと判断した。分子標的治療薬に関する報告は限られたものしか認められなかった。以上から、肝移植以外の治療を肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に推奨するだけの根拠は得られなかった。また、無治療と比較して、肝移植以外の何らかの治療を行った場合に予後改善効果を認めたとする報告も少数認められ、これらを根拠にChild-Pugh分類Cにおいて、肝移植以外の治療選択肢をガイドラインとして示すべきという意見もあった。改訂委員会内で慎重に検討したところ、ほとんどが患者選択バイアスを否定できない報告であり、治療による肝不全や合併症のリスクを考慮すると、移植以外の積極的な治療を推奨するまでには至らないと判断した。Child-Pugh分類Cの移植以外の治療については、症例と治療方法を慎重に選択する必要がある。

## ■ 参考文献

- 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* 1996; 14; 334: 693–9. PMID: 8594428

- 2) Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451–9. PMID: 15319716
- 3) Andriulli A, de Sio I, Solmi L, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1355–63. PMID: 15497162
- 4) Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK Jr, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl* 2013; 19: 164–73. PMID: 23008091
- 5) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al.; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32:356-8. PMID: 30556935