

## CQ29

### 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？

#### 推 奨

非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500ng/mL 以下 (5-5-500 基準) の肝細胞癌に対し肝移植が考慮される。 (強い推奨)

#### ■ 背 景

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍そのものの摘出と同時に発癌母地となっている肝硬変を治療することが可能な、理論的に優れた治療法である。しかし、肝移植が臨床応用された初期の症例では、肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来し、その移植成績は不良であり、積極的な移植適応疾患から除外されていた。1996年に Mazzaferro らは、術前画像検査における肝細胞癌の大きさと病変数に一定の基準 (脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径 5cm 以下、多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3cm 以下) を設けることで、肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られることを明らかにした<sup>1)</sup>。この基準はミラノ基準と呼ばれ、現在では肝細胞癌における移植適応のゴールドスタンダードとなっている。本邦でも肝細胞癌合併非代償性肝硬変は、ミラノ基準に合致した症例に限り肝移植が保険認可を受けていた。ミラノ基準は、肝細胞癌の大きさと病変数という単純な要素を評価することにより、その生物学的悪性度が類推できることを示した点で、臨床的に有用な基準であった。しかし一方で、肝画像診断機器や造影剤などが進歩した現在の臨床現場において、1990年代と同様の基準をそのまま当てはめてよいかという問題点や、ミラノ基準が脳死肝移植を対象とした基準であること、腫瘍径と腫瘍数にバイオマーカーなど別の因子を組み合わせることによりさらに予後予測精度の高い移植適応基準を作成できるのではないかという期待から、肝細胞癌に対する新しい移植適応基準が模索されてきた。

#### ■サイエンティフィックステートメント

検索式を用い、2012年1月1日から2016年6月30日までに公表された462篇の論文を選択した。術前に評価可能な因子を用いた基準である点と、ミラノ基準との比較成績が記載されているという観点から、一次選択で4篇の論文を選択し、二次選択で最終的に3篇を採用した。また、第3版に採用されていた29篇の論文から、同様な観点で13篇を選び、計16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篇追加され、17篇となった。

ミラノ基準同様に腫瘍径と腫瘍数に基づいた基準として、6.5cm 以下単発もしくは 3cm 以下 3 個以下で腫瘍径の和が 8cm 以下 (UCSF 基準)<sup>2)</sup>、最大径 5cm 以下かつ腫瘍数 5 個以内 (Tokyo 基準)<sup>3)</sup>、最大径 7cm 以下かつ腫瘍数 7 個以内 (up-to seven 基準)<sup>4)</sup>、6cm

以下単発もしくは5cm以下3個以下で腫瘍径の和が9cm以下<sup>5)</sup>などの拡大基準で、ミラノ基準と同等の移植成績が報告されていた。また、腫瘍径と腫瘍数以外の因子として、血中AFP値やPIVKA-II値が肝移植後の予後因子となることから<sup>6-10)</sup>、腫瘍径と腫瘍数にAFP値あるいはPIVKA-II値を組み合わせた移植適応基準が報告されていた。このような基準として、最大径5cm以下、腫瘍数10個以内かつPIVKA-II値400mAU/mL以下(Kyoto基準)<sup>11,12)</sup>、総腫瘍体積115cm<sup>3</sup>以下かつAFP値400ng/mL以下(TTV/AFP基準)<sup>13-15)</sup>、腫瘍径と腫瘍数およびAFP値を各々スコア化する方法<sup>16)</sup>などがあり、ミラノ基準と比較した予後予測能の向上が示されていた。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以下、腫瘍数5個以内かつAFP値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>17)</sup>。

## ■解説

肝細胞癌に対する移植成績を左右する最も重要な要因は、移植後の肝細胞癌再発である。このため、移植後再発危険性の高い症例を移植適応から除外することが必要となる。現在のゴールドスタンダードとなっているミラノ基準は、一定の腫瘍径と腫瘍数の肝細胞癌を対象とすれば、良好な移植成績が得られることを明らかにした点で重要である。しかし、20年前の基準を現在の画像診断に用いることで、本来移植可能な症例が適応外となってしまっている可能性も考えられる。このため、基準となる腫瘍最大径と腫瘍数に関して複数の拡大基準が報告され、ミラノ基準と遜色のない成績が報告されている。これらの結果を総合すると、ミラノ基準に用いられた5cm以下単発もしくは3cm以下3個以下の基準をある程度まで拡大しても、同等の移植成績が得られる可能性は高い。しかし、どの程度まで腫瘍径と腫瘍数を拡大できるかについては、報告により相違があり、いまだに意見は一致していない。一方では、いずれの報告でも対照となっているミラノ基準の移植成績は良好であり、その有用性が改めて確認されている。このような点をふまえて、現時点での最大腫瘍径と腫瘍数に関する移植適応基準としてはミラノ基準が推奨されると結論した。

術前のAFP値やPIVKA-II値は肝移植の予後規定因子として多数の報告がある。このため、これら腫瘍マーカーを腫瘍径や腫瘍数との組み合わせることにより、さらに精度の高い移植適応基準の作成が試みられている。特にAFP値に関しては、腫瘍径や腫瘍数との組み合わせにより、ミラノ基準と比較して予後予測能が向上することが、前向き試験を含めて複数報告され、その有用性に期待が持たれる。ただし、各報告における移植適応として用いるAFPのカットオフ値の決定方法は一律ではなく、一致した基準値もない。また、PIVKA-II値に関しては、欧米で測定している国が少ないためか、本邦からの報告が大部分で、AFPに関する報告と比較して数がやや少ない。以上の結果から、AFP値もしくはPIVKA-II値を移植基準に加えることで精度の高い移植適応基準を作成しうる可能性はあるものの、当初はガイドラインに加えるには時期尚早と判断された。しかし、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に固定したうえで腫瘍数と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を認めない腫瘍径5cm以下、腫瘍数5個以内かつAFP値500ng/mL以下）が提唱された<sup>17)</sup>。バイオマーカーとしてPIVKA-II値も検討されたが、AFPを基準にしたほうが組み入れる患者数が多くなったため、AFPが採用された。また、ミラノ基準内かつ5-5-500基準外の患者は少数ながら存在するが、これを非適応とすることは現実的ではないため、ミラノ基準内ないし5-5-500基準内が適応とされた。本基準は2019年8月1日、脳死肝移植におけるレシピエント選択基準に追加された。

なお、欧米での肝細胞癌肝移植適応は、背景肝の状態にかかわらず腫瘍進行度のみで決定される。一方、本邦では肝細胞癌に対する治療として肝切除や焼灼療法、塞栓療法などが広く施行されている反面、脳死ドナー数は依然として少なく、肝移植は主に生体ドナーを用いて行われている。このような本邦の臨床現場の実情を考えた場合、非代償性肝硬変を伴い肝移植以外に有効な治療を施行し得ない症例を適応とすることが妥当と考えられ、第3版に引き続き非代償性肝硬変をガイドラインの文言として取り入れた。

#### ■ 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; 334: 693–9. PMID: 8594428
- 2) Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587–96. PMID: 17868066
- 3) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007; 25: 310–2. PMID: 17960065
- 4) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43. PMID: 19058754
- 5) Guiteau JJ, Cotton RT, Washburn WK, et al. An early regional experience with expansion of Milan Criteria for liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2092–8. PMID: 20883543
- 6) Figueras J, Ibañez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7: 877–83. PMID: 11679986
- 7) 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; discussion 459-61. PMID: 15319716
- 8) Shimada M, Yonemura Y, Ijichi H, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a special reference to a preoperative des-gamma-carboxy prothrombin value. *Transplant Proc* 2005; 37: 1177-9. PMID: 15848661
  - 9) Todo S, Furukawa H, Tada M; Japanese Liver Transplantation Study Group. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13 (11 Suppl 2) : S48-54. PMID: 17969069
  - 10) Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2013; 19: 634-45. PMID: 23536495
  - 11) Takada Y, Ito T, Ueda M, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis* 2007; 25: 299-302. PMID: 17960063
  - 12) Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2009; 9: 2362-71. PMID: 19656125
  - 13) Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 1107-15. PMID: 18668667
  - 14) Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832-8. PMID: 19152426
  - 15) Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015; 62: 158-65. PMID: 25777590
  - 16) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986-94. PMID: 22750200
  - 17) 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