

肝移植後の再発予防化学療法として いかなる対策を講じるか

松波英寿^{*1)} 花立史香^{*1)} 小林健司^{*1)}
 上田修久^{*1)} 佐藤知洋^{*1)} 東雅朗^{*1)}
 湯澤浩之^{*1)} 清水幸雄^{*1)} 由良二郎^{*1)}
 松波英一^{*1)} 伊原昇^{*2)} 福田千春^{*2)}
 永野里鶴^{*2)} 高杉美絵子^{*2)} 杉山公二^{*2)}
 木下一之^{*3)} 村岡紀昭^{*3)}

索引用語：liver transplantation, adjuvant chemotherapy, hepatocellular carcinoma, MMF, Amplified Natural Killer Therapy

1 はじめに

肝癌に対する肝移植の成績を改善させるために、基本的には2つのことがなされてきた。1つは、“いかに再発する可能性が低い症例を選択するか”であり、他の一つは、化学療法を中心とした術前・術後の再発予防対策である。本邦でよく使用されるミラノ基準¹⁾は前者の代表である。進行肝癌をどこまで移植適応とするかは、移植施設により相違がある。厳しくすればするほど再発症例の出現する可能性は減り移植施設の成績はよくなるが、移植で助けられる症例は減少する。ここにジレンマがある。

移植術後の化学療法は過去に欧米で盛んに検討されたが^{2~5)}、著明な有用性の評価は与えられていない。今回、われわれが行っている再発予防の対策を、術後化学療法を中心に紹介する。

2 移植症例の選択

本邦ではミラノ基準が絶対視されるくらいがあるが、ミラノ基準は必ずしも現状にマッチしているとはいえない。われわれは基本的にはミラノ基準を重視するが⁶⁾、生体部分肝移植を実施するにあたっては、その都度肝移植適応検討会を開催して個々の症例で適応検討を行っている。

Hidetoshi MATSUNAMI et al : Prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

* 1) 松波総合病院外科 [〒 501-6062 岐阜県羽島郡笠松町田代 185-1]

* 2) 同 放射線科, * 3) 福井大学医学部放射線科

われわれは肝癌症例を、A群=ミラノ基準適応症例、C群=肝外転移ありなどの絶対的禁忌症例とし、その間の症例=すなわちミラノ基準は逸脱するが絶対的禁忌はなく、AFPなどから見て肝癌がその時点では比較的良好にコントロールされている症例をB群として分類している⁷⁾。

3 再発予防術後化学療法

1. 化学療法の選択

術後化学療法として、(1)抗癌剤経口投与、(2)抗癌剤静注投与、(3)抗癌剤動注投与を行っている。使用薬剤にもよるが、利便性からの選択では(1)>(2)>(3)となるが、抗腫瘍効果としては、(3)>(2)>(1)に期待が持てる。一方、患者の医学的、社会的状態も長期の治療にあたっては熟考すべき要因である。したがって、われわれは、個々の症例の種々の状況に合わせて治療法を選択しているが、多くの症例では、術後早期に予防的TAIを行い、再発の兆しがなく、本人が望めば抗癌剤経口投与に切り替えている。

(1) 経口投与は、テガフル・ウラシル投与

(通常量の1/3～1/1)が基本で、可能であればTS-1(通常量の1/4～1/2)投与を行っている。投与終了時期は基本的に設けていない。副作用と効果の評価から、持続、中止を決定している。

(2) 静注投与は、外来通院が頻繁になるうえ効果も芳しくないので、現在は行っていない。

(3) 基本的にはTAIを肝機能が安定して全身状態が改善したら速やかに開始している。リザーバー留置は異物を体内に留置することになるため行っていない。数ヵ月おきに、3～4日間の入院で行っている。投与薬剤はEpirubicin(通常量の

3/4)とCisplatin(通常量の3/4)を選択している。薬剤耐性の出現防止と副作用の軽減目的で、基本的には両者を交互に投与している。

2. 症例の選択

ミラノ基準に合致した症例(われわれのA群)においても100%再発しないわけではないので¹⁾、われわれはA群の症例にも移植後には下記の予防的処置を行っている。B群は必須である。

B群は、一般的には術後再発の可能性が高いため良い適応とはされない症例である。であるがゆえに実際にわれわれが行った術後化学療法などの対策が効果的であったか否かが判断しやすいと考えられる。

実際の投与に際しては、単独の療法の選択ではなく、状況に応じて種々の療法を組み合わせて行っている。したがって、以下の治療の実例においては、主たる療法と判断していない療法の効果が及んでいる可能性がある。

3. 化学療法の種類を示唆する症例

症例1：55歳、男性⁷⁾

T(3)，(多発，2cm以上)，N(0)，M(0)，stage III

移植前治療：TAE 6回，TAI 1回，手術1回
術直前 AFP 20, PIVKA 80

術前経過中最高 AFP 532, PIVKA 262

術前 AFP mRNA 定量(-), 定性(-)

われわれの言うB群、ミラノ基準外

摘出病理：未分化型肝細胞癌

この症例は、高度進行例であり、一般的には肝移植の対象とされないが、日本に帰化した患者であったため、母国X国で肝移植を受けた。当然、早期の再発が予測されたため、GPTが正常化するや否や予防的TAIを開始し、一時テガフル・ウラシル投与を併用し、その後、再発の兆しがないためテガフル

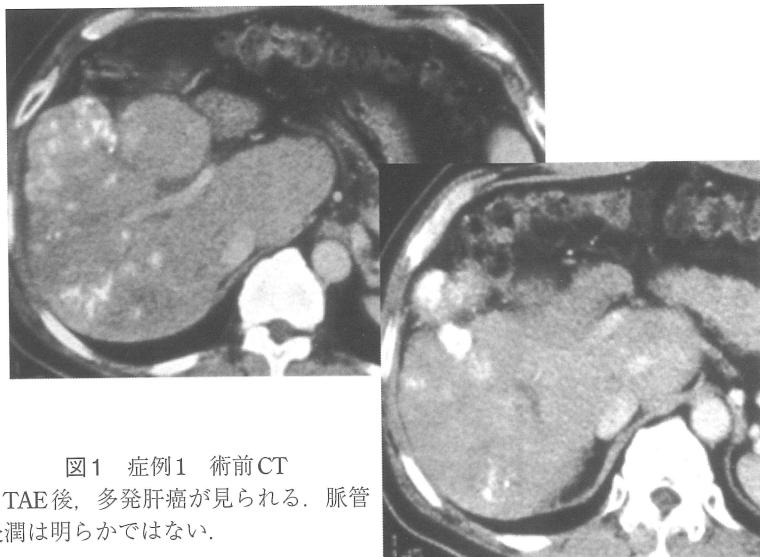


図1 症例1 術前CT
TAE後、多発肝癌が見られる。脈管
浸潤は明らかではない。

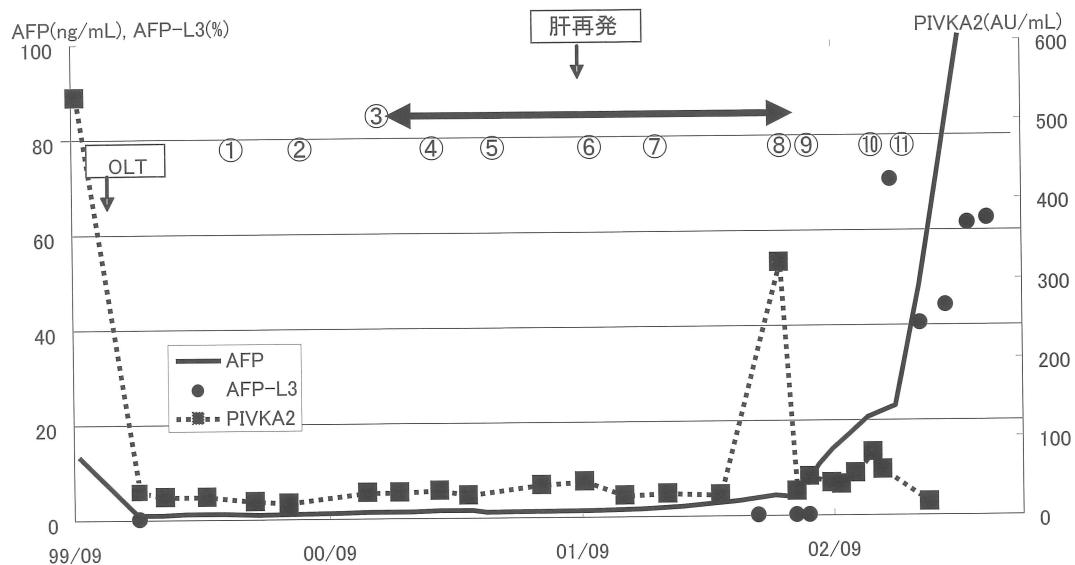


図2 症例1 術後AFP, L3, PIVKAの経時的変化

ル・ウラシル単独投与とした。しかし、テガフール・ウラシル単独投与に転換後に肝再発をきたした。TAE、放射線治療など行ったが再発肝癌は進行し、再発後1年8ヶ月、術後3年6ヶ月に死亡した。術前状態から判断して、明らかに良好な生存期間の延長が得られたことより、移植を選択した事は正解であつ

たと考えられる。一方、術後化学療法としては、摘出病理が未分化型であったことを重視し、より強力に、より長期にわたって行うべきであったと思われる。

4. 化学療法の期間を示唆する症例

症例2：55歳、男性

T(3), (多発, 2 cm以上), N(0), M(0),

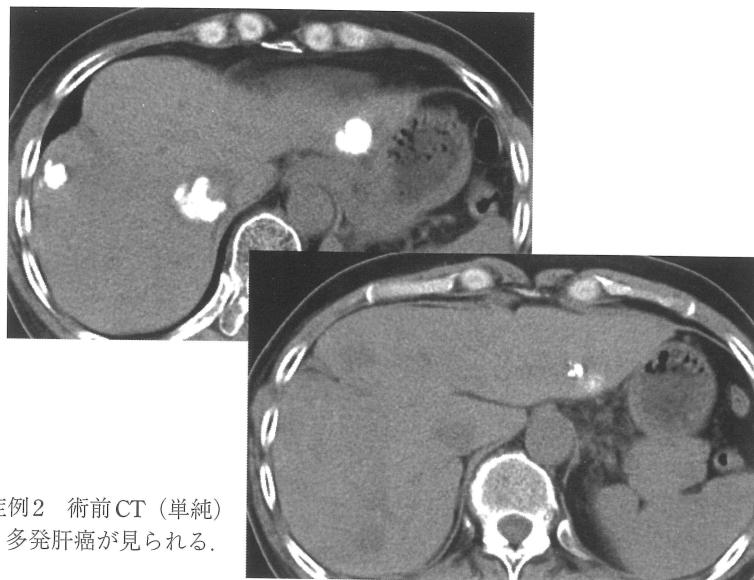


図3 症例2 術前CT（単純）
TAE後、多発肝癌が見られる。

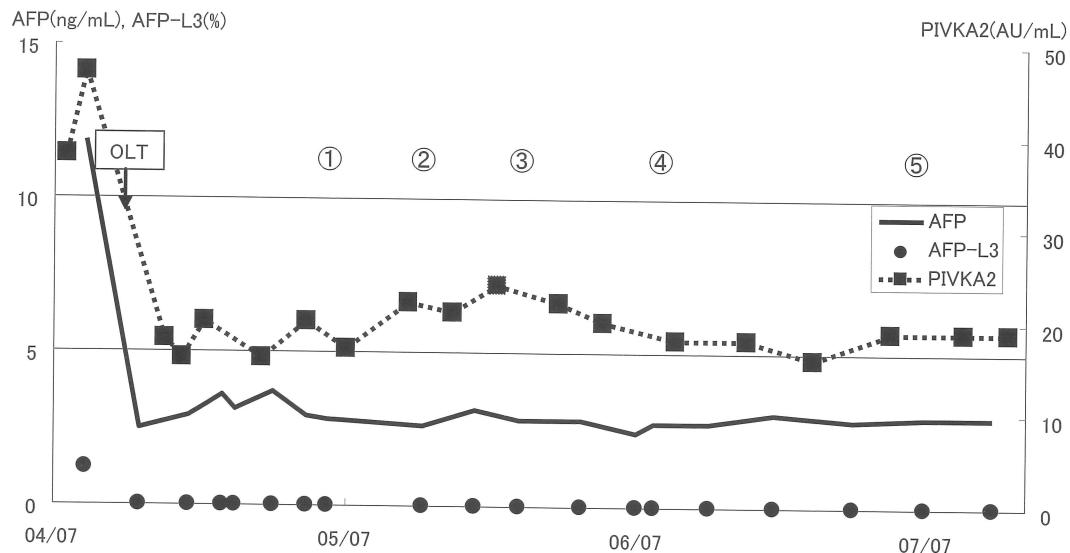


図4 症例2 術後AFP, L3, PIVKAの経時的変化
①TAI, ②TAI, ③TAI, ④TAI, ⑤TAI, ⑥TAI

stage III

移植前治療：TAE 1回, RF 9回, 手術1回

術直前AFP 11.9, L3 1.2%, PIVKA 38

術前AFPMRNA 定量(-), 定性(-)

われわれの言うB群, ミラノ基準外

摘出病理：中分化型肝細胞癌

この症例は、術前AFP, PIVKAは低値に

保たれていたが、ミラノ基準外であるため、術後のTAIを3年以上の長期にわたって行っている。移植後3年1ヵ月の現在、再発は認めていない。中分化型であるため未分化型に比較すると再発の可能性がやや低下すると考えられるが、長期のTAIが再発を阻止している可能性がある。



図5 症例3 術前CT
TAE後、多発肝癌が認められる。

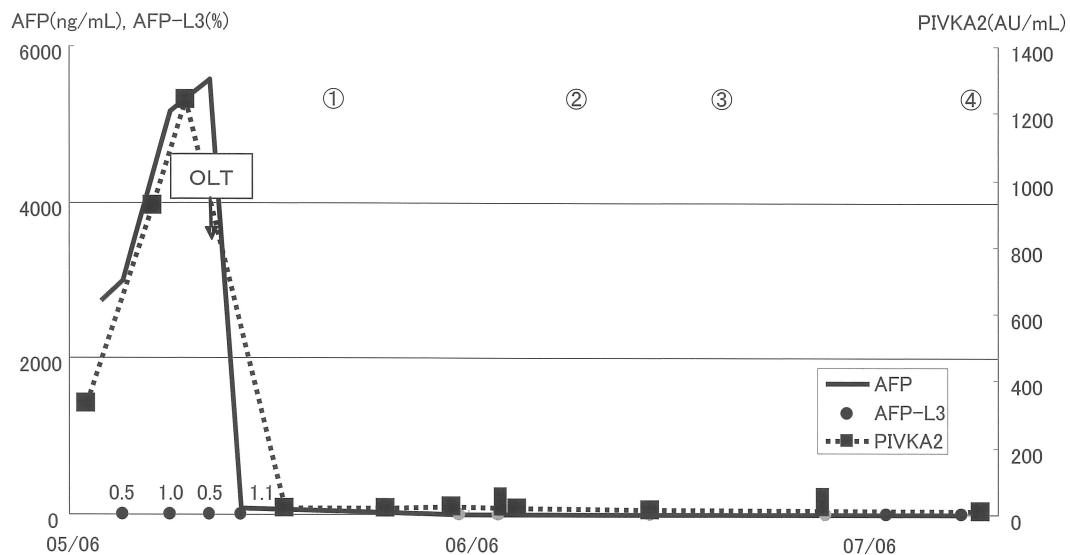


図6 症例3 術後AFP, L3, PIVKAの経時的变化
①TAI, ②TAI, ③TAI, ④TAI

症例3：61歳、男性

T(3), (多発、2cm以上), N(0), M(0),
stage III

移植前治療：TAE 1回

術直前 AFP 5,572, L3 1%, PIVKA 1,240

術前経過中最高AFP, L3, PIVKA同左

術前AFPMRNA 定量(-), 定性(-)

われわれの言うB群、ミラノ基準外

摘出病理：未分化型肝細胞癌

この症例は紹介来院時の腫瘍マーカーが高値を示していたため、速やかに生体部分肝移植を行ったかったが、術前のB型肝炎ウイルスの抑制に時間がかかったため移植時期が遅れ、その間にAFP, PIVKAがさらに上昇し



図7 症例4 術前CT
TAE後、2個の再発腫瘍が認められる。

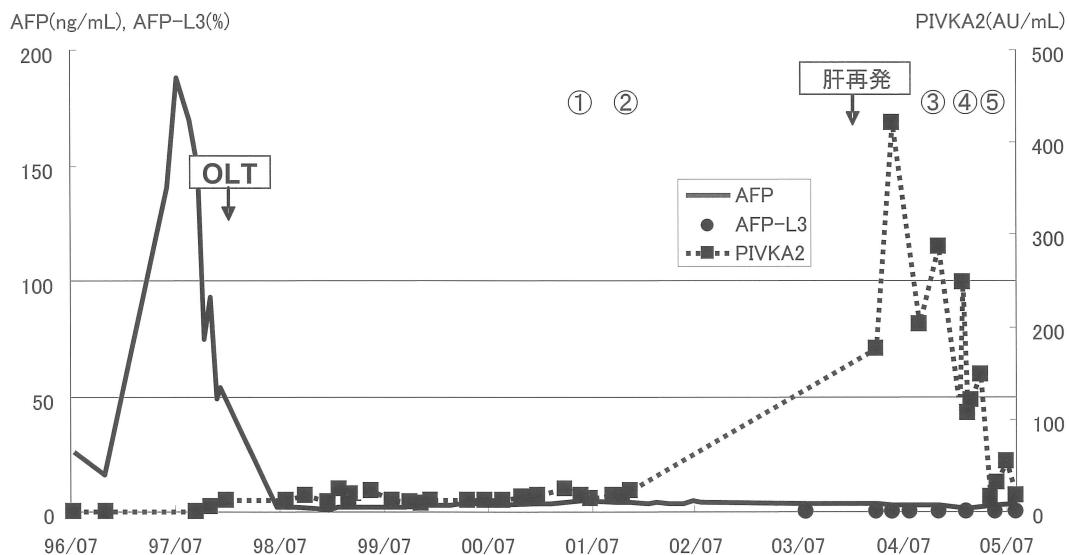


図8 症例4 術後AFP, L3, PIVKAの経時的变化
①TAI, ②TAI, ③TAI, ④TAE, ⑤放射線治療

た。したがって移植後早期から、長期にわたり再発が予想される。2年間以上にわたりTAIを続けているが、未分化型であるにもかかわらず現在まで再発は見られていない。予防的TAIが有効である可能性が示唆される。

症例4：63歳、女性⁸⁾

T(2), (多発, 2 cm以下), N(0), M(0),

stage II

移植前治療：TAE 4回
術直前 AFP 188, PIVKA 12
術前経過中最高 AFP, PIVKA 同左
術前 AFP mRNA 定量(-), 定性(-)
われわれの言うA群、ミラノ基準内
この症例はミラノ基準に合致することより、良好な予後が期待されY国で移植を受け

た。事実、ミラノ基準の論文で検討されている4年間では再発していない。しかし、移植後5年3カ月に再発し、術後7年8カ月に死亡している。経過中にTAIを行ったが、“ミラノ基準に合致しているから再発の可能性が低い”との考え方と、腎機能障害を合併していたため、2回のみでTAIを中止した。継続していれば再発しなかったか、より長期に生存した可能性が示唆される。

4 再発予防 その他の対策

一般的にとりうる再発予防対策として、われわれは上記のEpirubicinとCisplatin交互投与による予防的TAIを行っているが、多数例の検討では必ずしも満足な結果は得られていない。その原因として、EpirubicinとCisplatinそのものの抗がん剤としての有用性もさることながら、多くの患者が術後の免疫抑制剤に起因する腎障害を少なからず有しているため、抗がん剤の使用に制限がかかることも影響している。また、再発しておらず症状のない状態で、数カ月おきの入院治療の繰り返しは、患者にとっては必ずしも容易ではない。現状としてはEpirubicinとCisplatin交互投与による予防的TAIにも限界もあるため、他の対策として、できるだけ術後早期から免疫抑制を減らして自己の免疫能に期待したり、より自己の免疫能を高める試みも行っている。

1. 免疫抑制剤の減量

肝癌症例においては、早期にステロイドを中止し、免疫抑制をできるだけ弱くすることは多くの施設で心がけられている。一方、弱めすぎれば結果的に拒絶反応を招き、その治療のために大量ステロイド投与が必要となり、肝癌の再発リスクを高めることになる。現時点ではどこまで免疫抑制を弱めることができる

可能かを判断する明確な基準はない。したがって、われわれは免疫抑制剤の減量は時間をかけ慎重に行っている。

症例5：52歳、男性

T(3), (多発, 2cm以上), N(1?), M(0), stage IVB?

移植前治療：TAE 4回, TAI 2回, PEIT 3回, RF 1回

術直前 AFP 1,460, L3 36.7%, PIVKA 13

術前経過中最高 AFP 8,463, PIVKA 168

術前AFPMRNA 定量(-), 定性(-)

われわれの言うB群あるいはC群、ミラノ基準外

この症例は、他施設で生体部分肝移植が考慮されたが、肝門部リンパ節転移の可能性が高いと診断され、肝移植の適応はないとされた。本院で造影CT、血管造影検査など、種々の検討を行ったが、肝癌のリンパ節転移か、肝硬変に伴う肝門部のリンパ節腫脹か正診できなかった。しかし、総合的に判断して移植禁忌の可能性は高いと診断し、移植の適応はないと説明したが、自己判断により海外(Z国)で肝移植を受け、帰国後の術後管理を依頼された。帰国後、感染症、腎不全などの合併症が出現したため免疫抑制を漸減した。結果的に抗腫瘍効果を有するといわれるMMF⁹⁾単独・少量(500mg/日, 5mg/kg/日)で維持することができた。

再発が高い確率で予測されるため、予防的TAIを行った。腫瘍マーカーは低下したが、画像診断で腹腔内リンパ節転移が確認され、増大したため摘出手術を行った。その後、胸腔内リンパ節に再々発をきたし、同様に増大したため摘出した。その後3年以上再発が見られていない。一時、経口抗がん剤(TS-1 20mg, UFT 300mg)を低用量で投与したが、

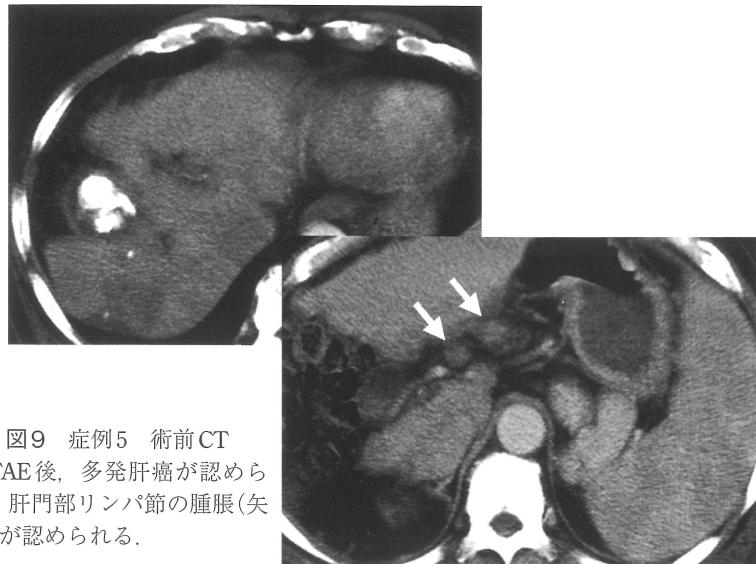


図9 症例5 術前CT
TAE後、多発肝癌が認められ、肝門部リンパ節の腫脹(矢印)が認められる。

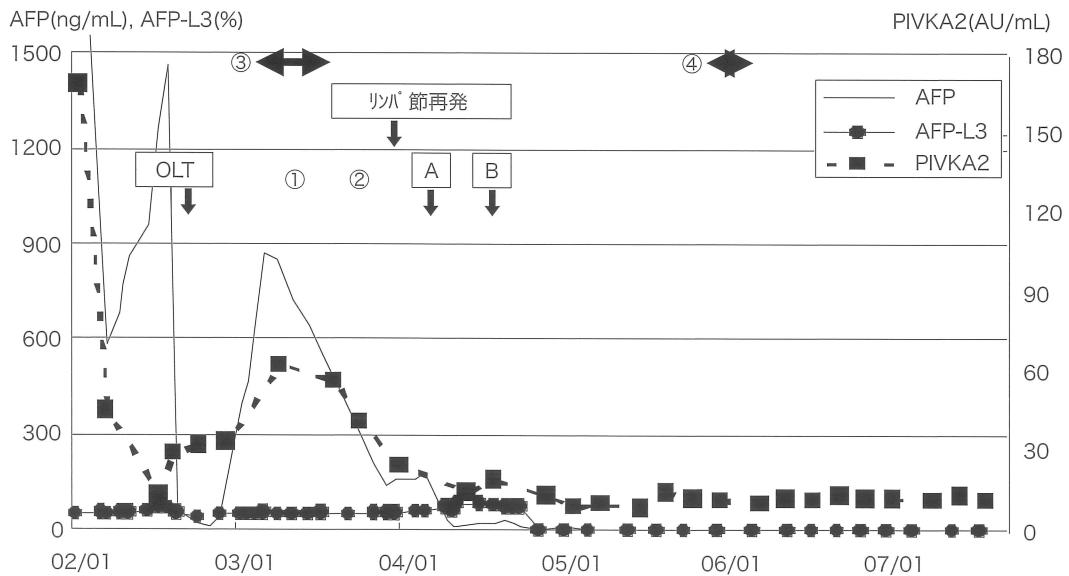


図10 症例5 術後AFP, L3, PIVKAの経時的变化
①TAI, ②TAI, ③TS-1投与, ④テガフル・ウラシル投与,
(A)腹腔内リンパ節摘出術, (B)胸腔内リンパ節摘出術

腎機能障害と全身倦怠感のため長期には受けられなかった。

経口抗がん剤投与は用量が少ないと期間が短いことより、再発予防に有効であった

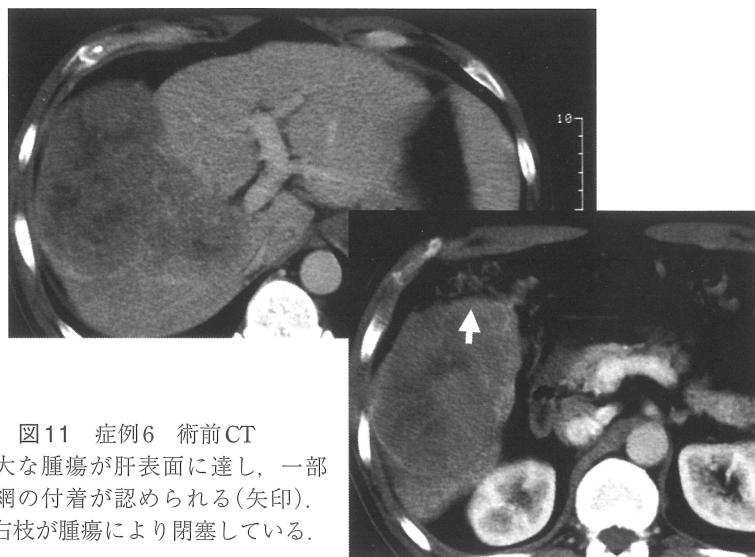


図11 症例6 術前CT

巨大な腫瘍が肝表面に達し、一部に大網の付着が認められる(矢印)。門脈右枝が腫瘍により閉塞している。

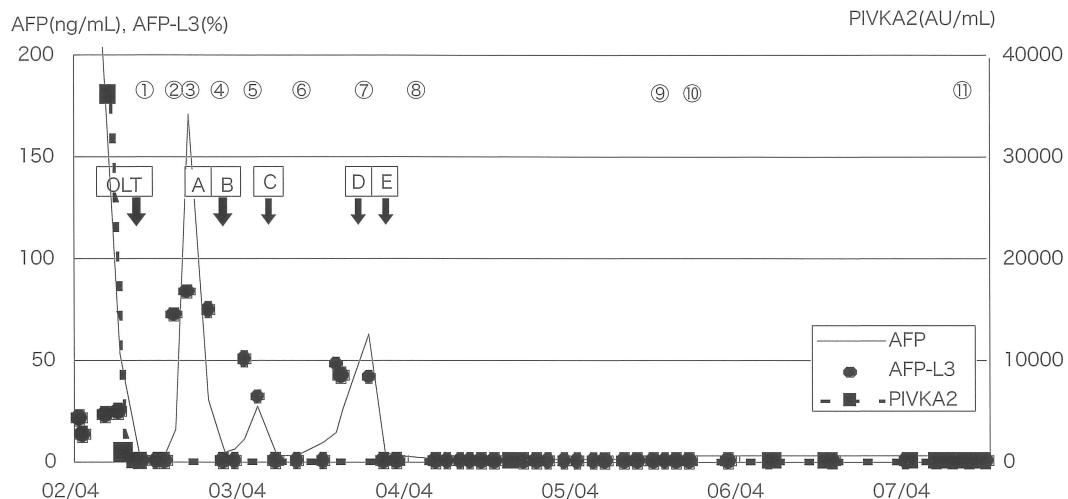


図12 症例6 術後AFP, L3, PIVKAの経時的変化

①TAI, ②TAI, ③TAI, ④TAI, ⑤TAI, ⑥TAI, ⑦TAI, ⑧ANK, ⑨BAI, ⑩BAI, ⑪ANK,
(A)肺部分切除, (B)肺部分切除, (C)肺部分切除, (D)肺部分切除, (E)腹壁転移切除

とは考えにくい。予防的TAIは施行後に再発したことより、著功があったとは判断しにくい。

肝移植と2回の外科的切除により、“体内に存在していた肝癌細胞を完全に取り除くことができたため、その後再発しない”，との考え方もある存在するが、通常、免疫抑制下で再発した症例は、その後も再発が続き、進行、

死亡するため、この考え方には多少無理があると思われる。この症例が2回の手術の後、長期にわたり再発しないのは、“体内に肝癌細胞は残存するも、弱い免疫抑制であるため、自己の免疫反応により再発が抑えられている”，と推測することが可能であると考えている。

2. ANK療法¹⁰⁾

免疫抑制剤の減量に意義があるとするならば、より積極的に自己の免疫能を賦活することにより、同上の効果が期待できる。

症例6：52歳、男性

T(4), (多発、2cm以上, Vp3), N(0), M(0), stage IV A

術前治療：なし

術直前 AFP 363, L3 36.3%, PIVKA 36,100

術前経過中最高 AFP, PIVKA 同左

われわれの言うC群、ミラノ基準外

術前 AFP mRNA 定量(-), 定性(-)

この症例は、海外在住中に突然の腹痛で発症した。緊急帰国した際の検査で肝表面にまで達する進行肝癌に大網が付着していたことより、肝癌が一部破裂したと推測された。肝移植は禁忌と考えられるが、海外に戻った後に肝移植を受け、帰国後の管理を依頼された。早急に予防的TAIを行ったが、早期から再発を繰り返した。その都度切除が可能であった。しかし、切除を繰り返しても予後は不良と考えられたため、ANK療法¹⁰⁾を行った。その後は再発を3年間にわたって認めていない。肺転移が多いことより、予防的気管支動脈抗がん剤動注(BAI)も行った。術前の進行度、移植後早期の5回の再発の経過から、この症例に関しては、ANK療法は有用であると考えられる。現在、より長期の再発予防を期待して、2回目のANK療法を施行中である。

5 考 察

肝移植後の肝癌再発予防として確立された方法はまだ存在しない。しかしあれわれが経験したごとく、化学療法のみならず、免疫療

法などの工夫によっては今後の治療成績向上に役立つ療法が存在すると考える。今後の症例の積み重ねに期待したい。

文 献

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 334 : 693-699, 1996
- Kim M Oltoff, Michael H Rosove, Christopher Shackleton et al : Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery* 221 : 734-743, 1995
- Roayaie S, Frischer JS, Emre SH et al : Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Annals of Surgery* 235 : 533-539, 2002
- Bassanello M, Vitale A, Ciarleglio FA et al : Adjuvant chemotherapy for transplanter hepatocellular carcinoma patients: Impact on survival or HCV recurrence timing. *Transplantation Proceedings* 35 : 2991-2994, 2003
- Bernal E, Montero JL, Delgado M et al : Adjuvant chemomotherapy for prevention of recurrence of invasive hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 38 : 2495-2498, 2006
- Matsuhashi H, Shimizu Y, Stephen V Lynch et al : Liver transplantation as a therapeutic option for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 628 : 82-86, 2002
- 清水保延、松波英寿、岸伸正則、他：肝移植による肝癌肝硬変の治療。岐内医会誌 16 : 27-32, 2002
- 松波英寿、花立史香、小林健司、他：アッと驚く肝移植の2例。肝細胞癌と肝移植、東京、アーケメディア、2007, pp57-68
- 島田光生、末廣剛敏、副島雄二、他：術前術後化学療法。移植 38 : 173-182, 2003
- 勅使河原計介、大久保祐司：NK細胞の活性化とTh1細胞。臨床免疫 37 : 738-743, 2002