

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、  
広島大学関係報道機関



広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報室  
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2  
TEL : 082-424-6762 FAX : 082-424-6040  
E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和6年9月4日



## 肝移植学会全国調査結果報告：肝細胞癌に対する肝臓移植に おける Japan 基準の妥当性と移植後危険因子を解明

### 論文掲載

#### 【本研究成果のポイント】

- この研究は、日本全国の肝臓移植のデータを用いて、肝細胞癌患者に対する生体肝移植<sup>※1</sup>のための Japan 基準<sup>※2</sup>（Milan 基準<sup>※3</sup>と 5-5-500 基準<sup>※4</sup>の組み合わせ）の妥当性を確認しました。Japan 基準を満たす患者のうち、5-5-500 基準外かつ Milan 基準内の予後が低い<sup>※5</sup>ことが確認されました。
- 多変量解析<sup>※6</sup>により、Japan 基準を満たす患者の中で、予後不良因子<sup>※7</sup>として「好中球対リンパ球比（NLR）が 5 以上<sup>※8</sup>」と「肝切除の既往<sup>※9</sup>」が独立して関連していることが示されました。
- この研究成果は、日本における肝細胞癌の肝移植において、より広範な患者層への適用を可能にし、予後の予測に役立つ重要な知見を提供しています。

#### 【概要】

広島大学病院未来医療センターの大平真裕助教、広島大学大学院医系科学研究科消化器・移植外科学の大段秀樹教授らの研究グループは、日本肝移植学会の多施設共同プロジェクト研究を行い、肝細胞癌に対する生体肝移植における Japan 基準（Milan 基準と 5-5-500 基準の組み合わせ）の妥当性と Japan 基準内における肝臓移植後の予後不良因子を明らかにしました。本研究結果は、肝細胞癌に対する肝臓移植の適応拡大と予後を予測する上で有用な情報となることが期待されます。

Japan 基準は現在、肝細胞癌に対する肝臓移植の保険適応基準となっています。この基準を超える場合は、施設毎に判断を行い自費診療で肝移植を行っています。

世界的には Milan 基準が古くから使われていますが、基準が厳しいため拡大基準を用いている施設が多くなっています。米国では UCSF 基準<sup>※10</sup>、韓国では、Asan 基準<sup>※11</sup>が用いられています。

本研究の成果は 2024 年 6 月 17 日に「BJS Open」に掲載されました。

### 論文タイトル

Japanese living donor liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma: nationwide cohort study

### 著者

Masahiro Ohira, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Gaku Aoki, PhD<sup>3</sup>, Yasushi Orihashi, PhD<sup>3</sup>, Kenichi Yoshimura PhD<sup>2</sup>, Takeo Toshima MD, PhD<sup>4</sup>, Etsuro Hatano MD, PhD<sup>5</sup>, Susumu Eguchi MD, PhD<sup>6</sup>, Taizo Hibi MD, PhD<sup>7</sup>, Kiyoshi Hasegawa MD, PhD<sup>8</sup>, Yuzo Umeda MD, PhD<sup>9</sup>, Takuya Hashimoto MD, PhD<sup>10</sup>, Yasushi Hasegawa MD, PhD<sup>11</sup>, Shuji Nobori MD, PhD<sup>12</sup>, Yasuhiro Ogura MD, PhD<sup>13</sup>, Hiroyuki Nitta MD, PhD<sup>14</sup>, Hiroto Egawa MD, PhD<sup>15</sup>, Hidetoshi Eguchi MD, PhD<sup>16</sup>, Yasutsugu Takada MD, PhD<sup>17</sup>, Yoshihide Ueda MD, PhD<sup>18</sup>, Mureo

Kasahara MD, PhD<sup>19</sup>, Shigeyuki Kawachi MD, PhD<sup>20</sup>, Yuji Soejima MD, PhD<sup>21</sup>, Katsutoshi Tokushige MD, PhD<sup>22</sup>, Hiroaki Nagano MD, PhD<sup>23</sup>, Hironori Haga MD, PhD<sup>24</sup>, Takumi Fukumoto MD, PhD<sup>25</sup>, Satoshi Mochida MD, PhD<sup>26</sup>, Koji Umeshita MD, PhD<sup>27</sup>, \*Hideki Ohdan MD, PhD<sup>1</sup> & on behalf of the Japanese Liver Transplantation Society

\* Corresponding author (責任著者)

<sup>1</sup> Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

<sup>2</sup> Medical Center for Translational and Clinical Research, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

<sup>3</sup> Department of Biostatistics, Clinical Research Center in Hiroshima, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

<sup>4</sup> Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>5</sup> Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>6</sup> Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

<sup>7</sup> Department of Pediatric Surgery and Transplantation, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto, Japan

<sup>8</sup> Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>9</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

<sup>10</sup> Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplantation Surgery, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>11</sup> Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>12</sup> Department of Organ Transplantation and General Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>13</sup> Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan

<sup>14</sup> Department of Surgery, Iwate Medical University School of Medicine, Iwate, Japan

<sup>15</sup> Department of Hepatobiliary-pancreatic Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

<sup>16</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

<sup>17</sup> Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Breast Surgery, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

<sup>18</sup> Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

<sup>19</sup> Organ Transplantation Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>20</sup> Department of Digestive and Transplantation Surgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>21</sup> Department of Surgery, Division of Gastroenterological, Hepato-Biliary-Pancreatic, Transplantation and Pediatric Surgery, Shinshu University, Nagano, Japan

<sup>22</sup> Institute of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

<sup>23</sup> Department of Gastroenterological, Breast and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan

<sup>24</sup> Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

<sup>25</sup> Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan

<sup>26</sup> Department of Gastroenterology & Hepatology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

<sup>27</sup> Department of Surgery, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan

## 掲載雑誌

BJS Open

## DOI

10.1093/bjsopen/zrae079

<https://academic.oup.com/bjsopen/article/8/4/zrae079/7725859>

### 【背景】

本研究は、肝細胞癌患者に対する生体肝移植における Japan 基準（Milan 基準と 5-5-500 基準の組み合わせ）の妥当性を検証することを目的としています。1996 年に導入された Milan 基準は、肝細胞癌患者に対する肝移植の適応を制限しつつも良好な予後を示す指標として広く受け入れられてきましたが、適応の狭さから一部の患者が移植の恩恵を受けられない状況が生じていました。これを受け、日本では基準の拡張が試みられ、その結果、5-5-500 基準（最大腫瘍径が 5cm 以下、腫瘍数が 5 個以下、かつアルファフェトプロテイン(AFP)値が 500ng/ml 以下）が提案されました。本研究は、日本肝移植学会の多施設共同プロジェクト研究として行われ、この新基準の有効性と予後に関与するリスク因子を明らかにすることを目的としています。

### 【研究成果の内容】

本研究は、2010 年から 2018 年の間に日本全国 37 施設で生体肝移植を受けた肝細胞癌患者のデータを用いて、新しい Japan 基準の妥当性を検証しました。対象となった患者は 516 名で、そのうち 485 名が Japan 基準を満たし、31 名が基準を超えていました。研究の結果、Japan 基準を満たす患者の 5 年生存率は 81%、5 年無再発生存率は 77%であり、基準を超えた患者の生存率（58%）および無再発生存率（48%）と比較して有意に高いことが示されました。また、Milan 基準を満たしていても 5-5-500 基準を満たさない患者は、予後が悪いことが明らかになりました。

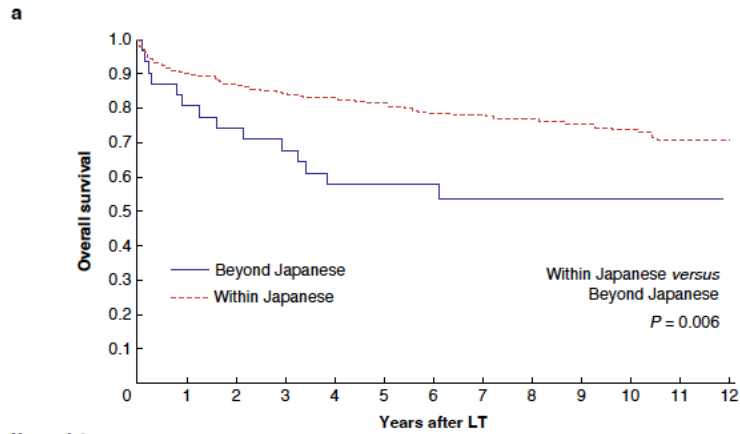
さらに、多変量解析により、NLR（好中球対リンパ球比）が 5 以上であることと、肝切除の既往があることが、独立した予後不良因子であることが判明しました。NLR が高いことは、全身性炎症を示す指標として知られており、移植後の生存率や無再発生存率に悪影響を与える可能性があります。また、肝切除の既往がある患者は、再移植時における手術の複雑さや術後の合併症リスクが高まるため、予後が悪化する可能性があると考えられます。

### 【今後の展開】

本研究の結果は、Japan 基準が肝細胞癌患者に対する生体肝移植の適応基準として妥当であることを支持するものであり、特に 5-5-500 基準が患者選択の有効な指

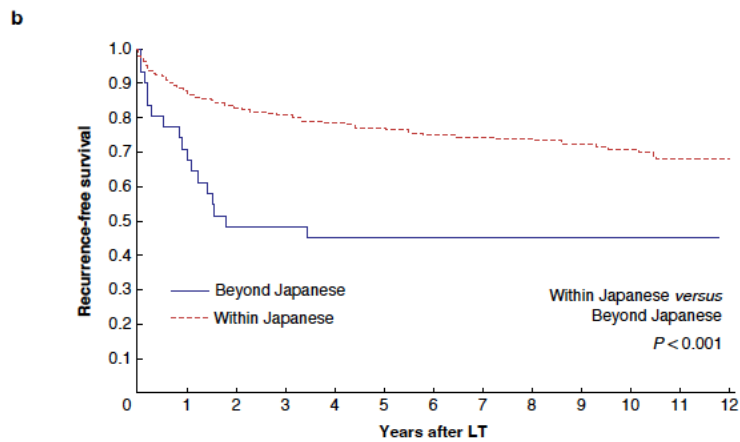
標であることが確認されました。また、NLR や肝切除の既往といった要因が予後に与える影響を考慮することで、移植後の管理や治療方針をより適切に決定できる可能性が示唆されました。これにより、今後の臨床実践において、より多くの患者が移植の恩恵を受け、良好な予後を期待できる可能性が広がると考えられます。

【参考資料】



No. at risk

|                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Within Japanese | 433 | 415 | 403 | 361 | 319 | 269 | 230 | 171 | 131 | 84 | 47 | 3 |
| Beyond Japanese | 25  | 23  | 21  | 17  | 16  | 14  | 12  | 10  | 8   | 8  | 6  | 0 |



No. at risk

|                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Within Japanese | 422 | 395 | 382 | 337 | 292 | 247 | 211 | 148 | 113 | 75 | 36 | 2 |
| Beyond Japanese | 22  | 15  | 15  | 14  | 12  | 11  | 9   | 8   | 6   | 6  | 4  | 0 |

図 1 Japan 基準毎の全生存率(a)と無再発生存率(b)。

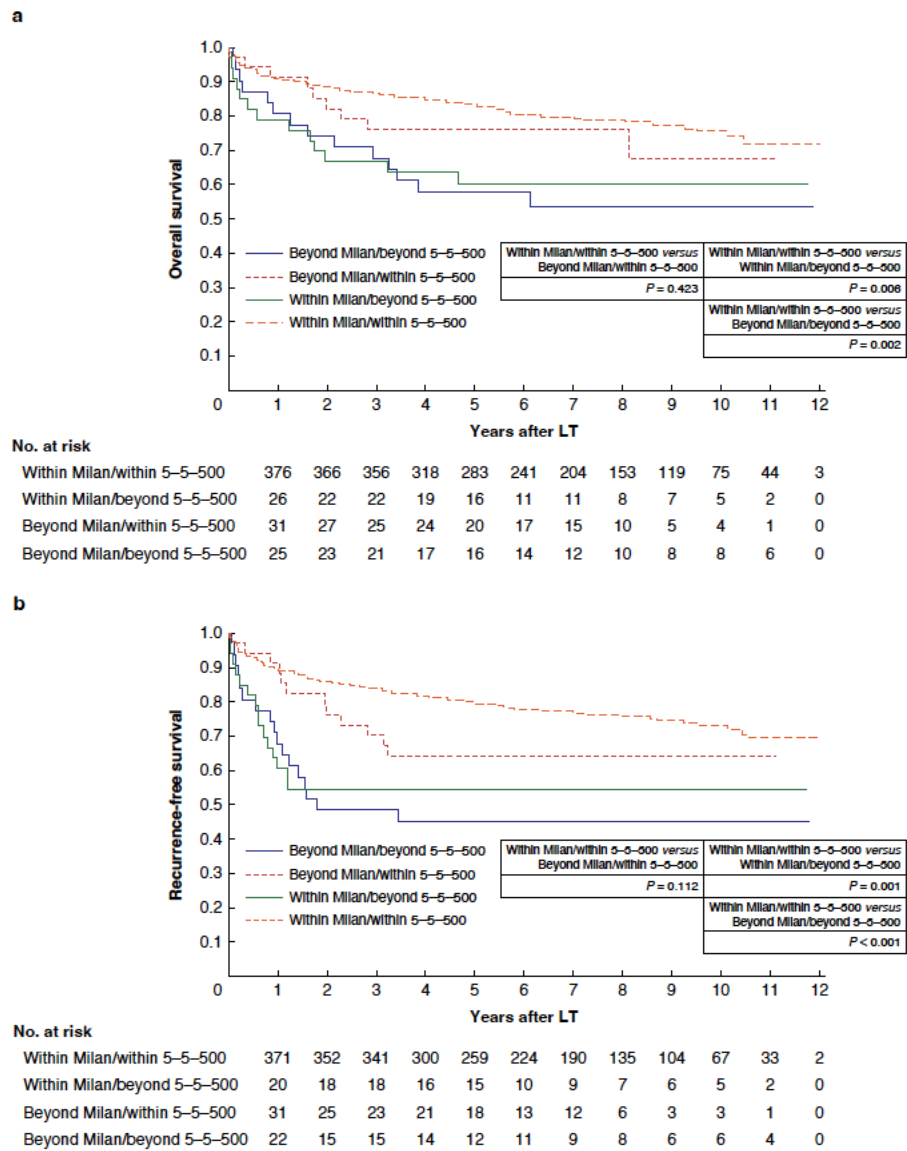


図 2 ミラノ基準と 5-5-500 基準で分類した全生存率(a)と無再発生存率(b)。

## 【用語説明】

生体肝移植<sup>\*1</sup>：肝移植とは、機能が低下してしまった病気の肝臓を取り出し、健康な肝臓を移植すること。肝移植のうち、生体肝移植とは、健康な人から肝臓の一部を取り出し臓器を受け取る患者に移植するもの、肝移植治療がその必要性、安全性、及び効果において他の治療よりも優位であると判断される場合には生体肝移植適応基準を満たしていると考えられる

Japan 基準<sup>\*2</sup>：日本での新たな肝細胞癌に対する生体移植を行う場合の条件として適応基準を定めている、Japan 基準は、Milan 基準<sup>\*3</sup>と5-5-500 基準<sup>\*4</sup>を組み合わせたもの

Milan 基準<sup>\*3</sup>：腫瘍径5cm 以内、1 個あるいは腫瘍径3cm 以内、3 個以内、肝臓外に癌細胞の転移がないこと

5-5-500 基準<sup>\*4</sup>：腫瘍径5 cm 以内かつ5 個以内かつAFP 500 ng/ml 以下、AFP ( $\alpha$ -フェトプロテイン)は健康な人の血液には含まれていないが、肝臓癌になると血液中に増加するもの

予後が低い<sup>\*5</sup>：今後の病状についての医学的な見通しで、これから病気がよくなる可能性が低いこと

多変量解析<sup>\*6</sup>：ある対象から得られたお互いに関連のある多種類のデータ（変数、変量）を総合的に要約したり、将来の数値を予測したりといった解析作業の総称

予後不良因子<sup>\*7</sup>：病気が今後良くない経過をとる場合の因子

好中球対リンパ球比(NLR)が5 以上<sup>\*8</sup>：好中球／リンパ球比のこと、この比が高い、つまり、好中球が多くてリンパ球が少ない状態は、西洋医学的には慢性炎症体質とほぼ同じ状態と考えられている。

肝切除の既往<sup>\*9</sup>：何らかの病気等で、肝を切除したことがあること

UCSF 基準<sup>\*10</sup>：腫瘍径6.5 cm 以下単発、腫瘍径4.5 cm 以下3 個以内、腫瘍径合計8 cm 以内

Asan 基準<sup>\*11</sup>：腫瘍数6 個以下、最大腫瘍径5cm 以下

## 【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 消化器・移植外科

教授 大段 秀樹

Tel：082-257-5222 FAX：082-257-5224

E-mail：hohdan@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 6枚（本票含む）

