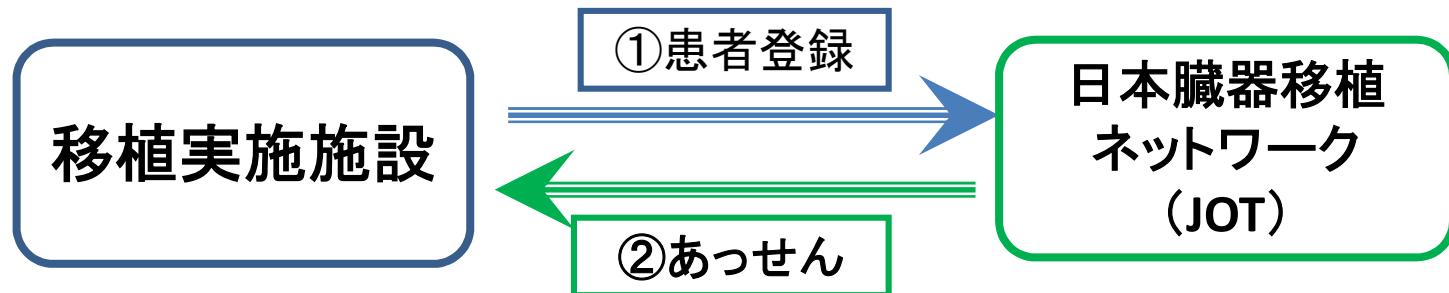


肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準について

- 肝細胞がんに対するMELD換算値付与、周期加点の条件 -

臓器移植におけるレシピエント登録とあっせんの仕組み



患者登録に係るルール

レシピエント適応基準

最新の医学的知見に基づき、患者登録をするために、学会が作成する基準

あっせんに係るルール

レシピエント選択基準

個別事例において、登録されたレシピエントの中で、臓器あっせんを行う優先順位等を決定するための基準

レシピエント選択基準を改正するための手順

<学会>

必要に応じて
提案

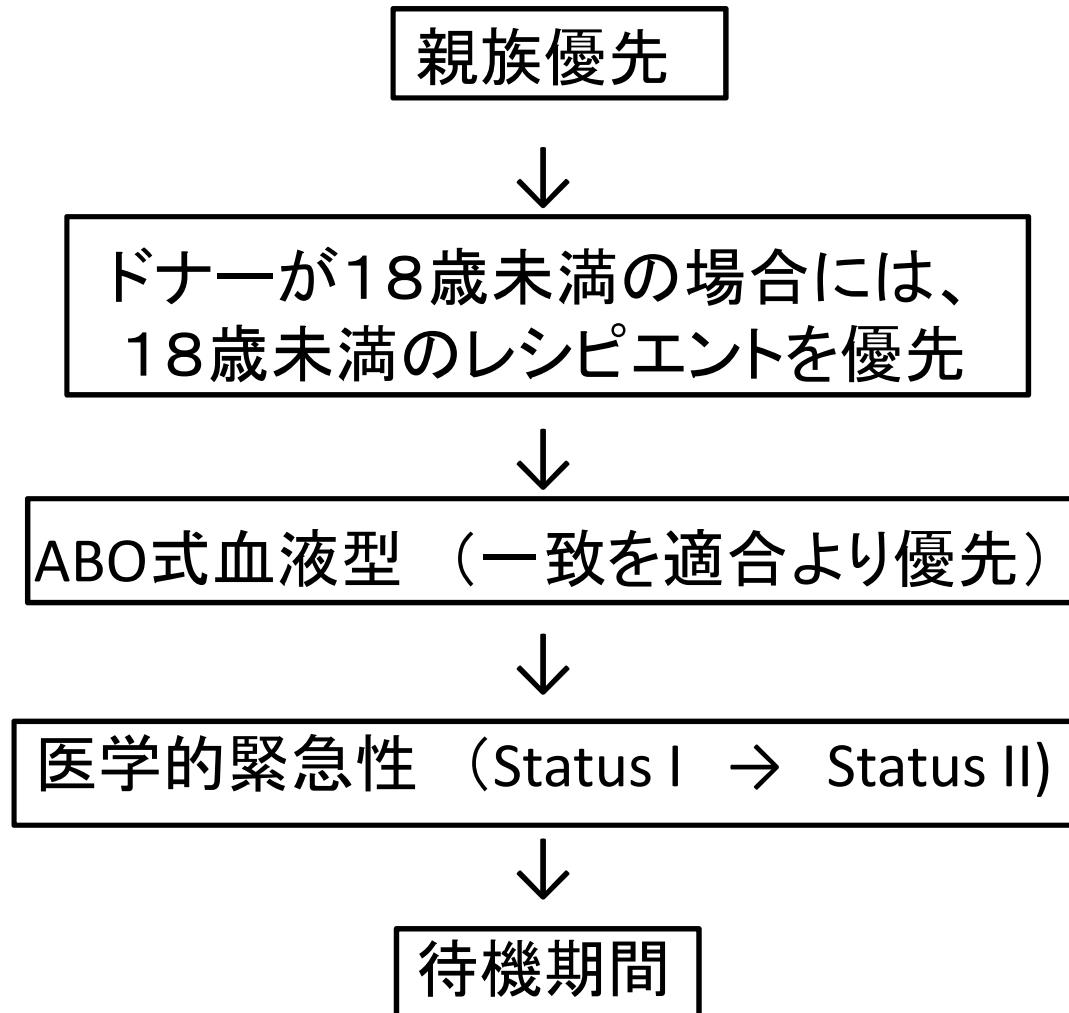
<厚労省>

各臓器作業班
検討を行い、変更案
を議論

臓器移植委員会(審議会)
作業班からの変更案を検討

局長通知

現行のレシピエント選択基準における優先順位



医学的緊急性

- Status I : 予測余命が1ヶ月以内の疾患・病態群である者
- Status IIにおける優先順位は、MELDスコア(※1)又はMELDスコア換算値(※2)が高い順に設定される。

(※1) MELDスコア = $9.57\ln(\text{血清クレアチニン値mg/dl}) + 3.78\ln(\text{血清ビリルビン値mg/dl}) + 11.20\ln(\text{PT-INR(血液凝固能)}) + 6.43$

(※2) 原疾患が以下の場合、移植希望者(レシピエント)登録時にMELDスコア換算値を16点(HIV/HCV共感染重症は27点)とし、登録日から180日経過するごとに2点加算する。

【疾患名】

HIV/HCV共感染軽症; 肝硬変Childスコア7点以上(HCV単独感染で10点以上相当)、
HIV/HCV共感染重症; Childスコア10点以上、胆道閉鎖症・カロリ病2; 内科的治療に不応な胆道感染(過去3ヶ月以内に3回以上)が存在する場合、もしくは反復する吐下血(過去6ヶ月以内に2回以上)で内科的治療に不応な場合、アラジール症候群2、polycystic liver disease、門脈欠損症、tyrosinemia type1、家族性肝内胆汁うつ滞症2; 高度の栄養不良と、成長障害、制御できない搔痒感が存在する場合、glycogen storage disease type 1、galactosemia、Crigler-Najjar type 1、cystic fibrosis、家族性アミロイドポリニューロパシー、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、高蔥酸尿症(オキサローシス)、ポルフィリン症、家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)、プロテインC欠損症、原発性硬化性胆管炎2; 胆管炎を1ヶ月に1回以上繰り返す場合、原発性硬化性胆管炎3; 発症時年齢18歳未満

(注2) 肝細胞がんについては、90日経過するごとに画像検査を施行し、ミラノ基準の遵守を確認した上で、登録時のMELDスコアに2点加算した値を登録する。

(注3) 肝芽腫については、登録時にMELDスコア換算値を16点とし、90日経過するごとに画像検査を施行し、肝外転移のないことを確認した上で2点加算した値を登録する。

肝細胞癌に対する MELDスコア換算値付与の条件

(肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準)

(注2)肝細胞がんについては、90日経過するごとに画像検査を施行し、ミラノ基準の遵守を確認した上で、登録時のMELDスコアに2点加算した値を登録する。

日本肝移植学会より提示された調査結果

	遠隔転移・脈管侵襲	腫瘍径と腫瘍個数	その他の条件
ミラノ基準	無し	腫瘍径5cm以内、1個あるいは腫瘍径3cm以内、3個以内	無し
5-5-500基準	無し	腫瘍径5cm以内かつ5個以内	AFP≤500ng/ml

日本肝移植学会による全国調査
(2011年44施設にアンケート調査を実施、調査対象 生体肝移植例 965例)

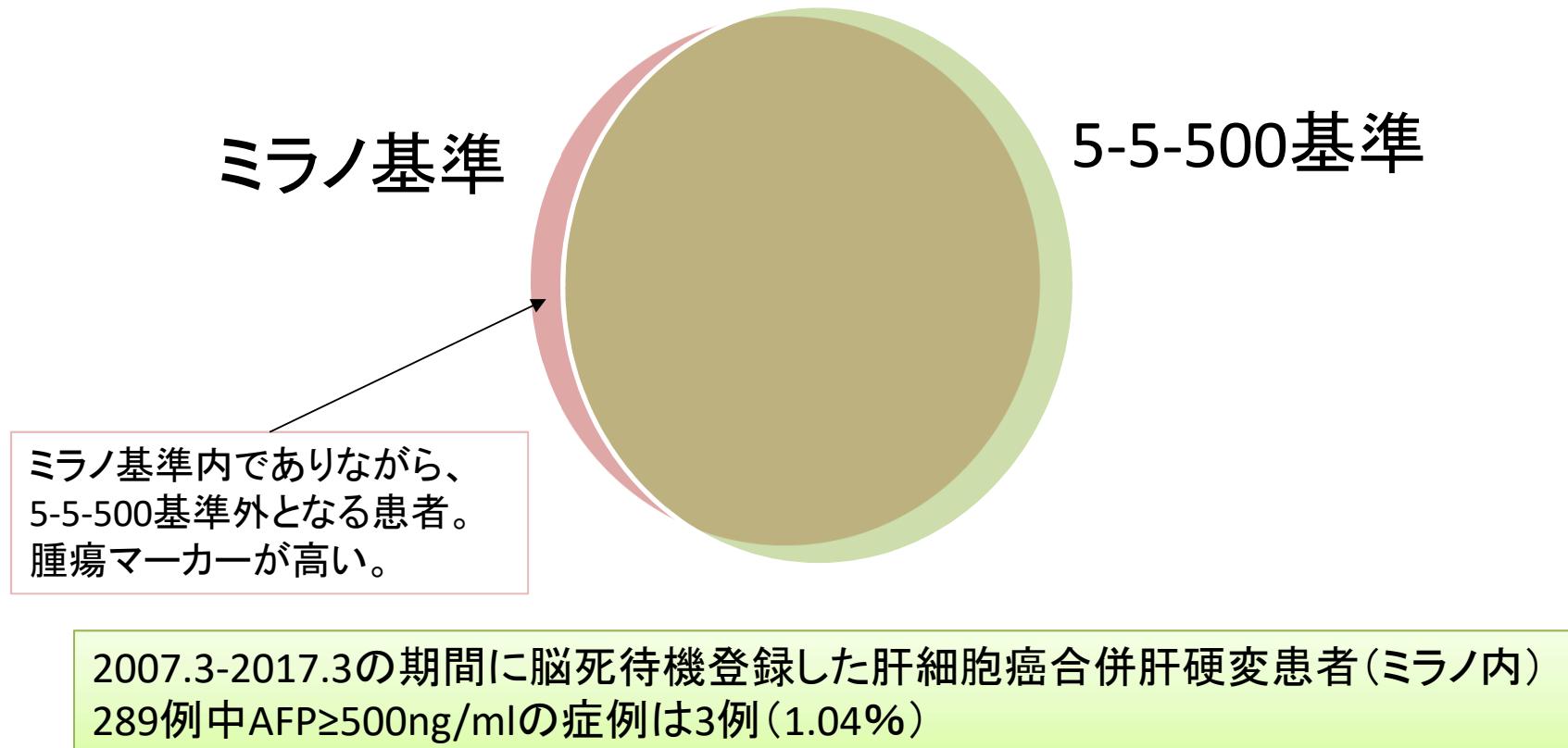


ミラノ基準あるいは5-5-500基準を基準とすると、対象となる患者がミラノ基準に比して19%増加し、5年再発率10%未満、5年生存率70%以上となった。

Table 2. The number of patients indicated for LDLT, the 5-year recurrence rate, the 5-year recurrence-free survival rate, and the 5-year patient survival rate according to the Milan criteria, the 5-5-500 rule, and the Milan criteria and 5-5-500 rule combined

Selection criteria	N	5-year recurrence rate	5-year recurrence-free survival rate	5-year overall survival rate
		[95% confidence interval]	[95% confidence interval]	[95% confidence interval]
Milan criteria	Within	664	7.5% [5.3-9.7]	73.1% [69.7-76.7]
	Beyond	301	34.7% [28.4-40.4]	50.6% [45.1-56.8]
5-5-500 rule	Within	735	7.3% [5.2-9.3]	73.2% [70.0-76.6]
	Beyond	230	43.8% [36.3-50.5]	43.4% [37.4-50.5]
Milan or 5-5-500	Within	792	9.1% [6.8-11.2]	71.8% [68.6-75.1]
	Beyond	173	47.8% [38.8-55.4]	40.0% [33.1-48.2]

ミラノ基準と5-5-500基準の関係 ①



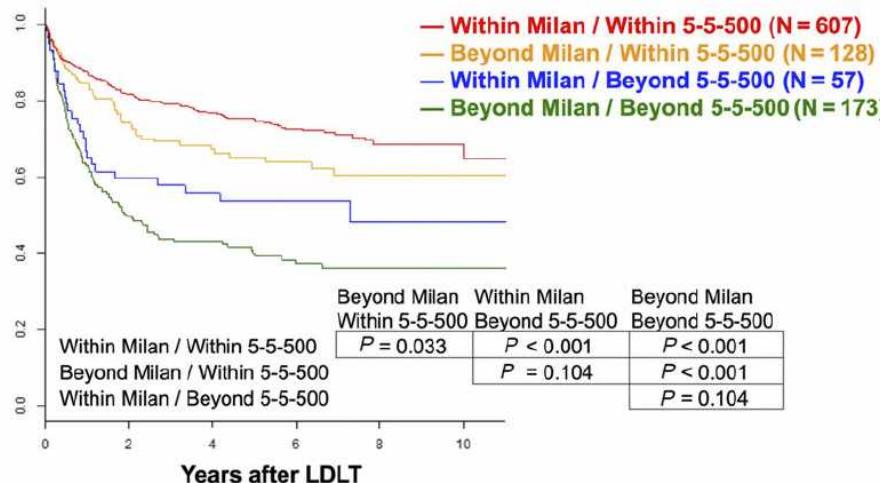
- 5-5-500基準はミラノ基準より11%の適応人数拡大となる。
- 5-5-500基準は、ミラノ内の患者群においては、再発ハイリスク群の予測に有用。

ミラノ基準と5-5-500基準の関係 ②

基準	患者数	5年生存率(%) [95%信頼区間]	5年再発率(%)
ミラノ内	664	75.3 [71.9-78.8]	7.5 [5.3-9.7]
ミラノ外	301	58.7 [53.1-64.8]	34.7 [28.4-40.4]
5-5-500内	735	75.8 [72.6-79.1]	7.3 [5.2-9.3]
5-5-500外	230	52.1 [45.8-59.2]	43.8 [36.3-50.5]
ミラノ内あるいは5-5-500内	792	74.8 [71.7-78.0]	9.1 [6.8-11.2]
ミラノ内・5-5-500内	607	76.5 [73.0-80.1]	5.2 [3.2-7.1]
ミラノ内・5-5-500外	57	62.5 [51.0-76.6]	32.5 [17.9-44.5]
ミラノ外・5-5-500内	128	72.6 [64.9-81.2]	17.2 [9.6-24.2]
ミラノ外・5-5-500外	173	48.6 [41.4-57.0]	47.8 [38.8-55.4]

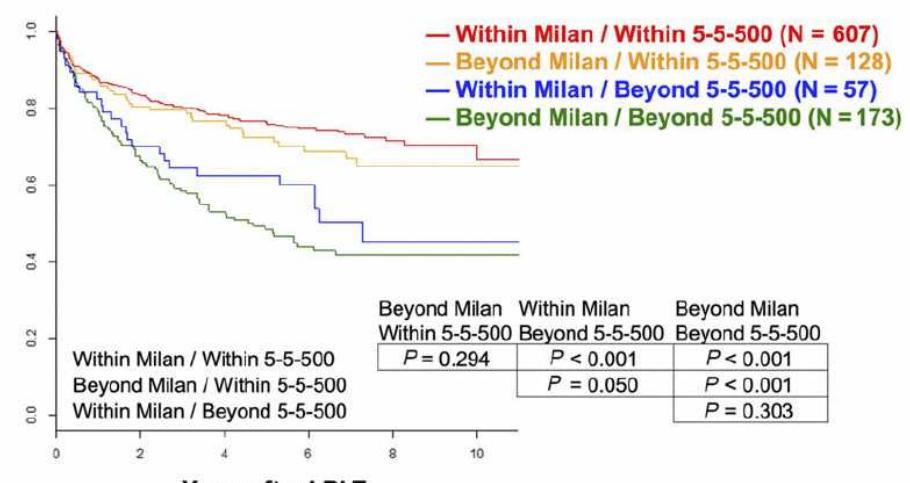
ミラノ基準・5-5-500基準の組み合わせによる生存率

無再発生存率



At risk	0 year	1 year	3 years	5 years	10 years
Within Milan / Within 5-5-500	607	531	401	270	17
Beyond Milan / Within 5-5-500	128	108	77	53	8
Within Milan / Beyond 5-5-500	57	38	29	25	3
Beyond Milan / Beyond 5-5-500	173	109	69	48	6

全生存率



At risk	0 year	1 year	3 years	5 years	10 years
Within Milan / Within 5-5-500	607	533	407	277	17
Beyond Milan / Within 5-5-500	128	112	88	60	9
Within Milan / Beyond 5-5-500	57	47	32	29	3
Beyond Milan / Beyond 5-5-500	173	137	91	57	6

ミラノ内/5-5-500外 vs. ミラノ外/5-5-500外
有意差無し

ミラノ内/5-5-500外 vs. ミラノ外/5-5-500外
有意差無し

各国の臓器あっせんルールにおける肝細胞癌の取扱

肝細胞癌患者の場合、MELDスコアが予後を反映しない場合が多く、適正なあっせんのため、本邦の他、米国、欧州において、肝細胞癌患者の登録時のExceptional point(本邦における登録時MELDスコア換算値)が設定されている。

各国のあっせんルール(本邦における選択基準)において、肝細胞癌患者にexceptional point(本邦における換算値)が付与される条件が設定されている。

	Exceptional point が得られるための肝細胞癌の条件	登録時 Exceptional point (MELDスコア換算値)	加算周期
米国 OPTN/UNOS	T2criteria 単発:腫瘍径 2cm以上、5cm以下、 多発(2, 3個): 腫瘍径1cm以上3cm以下 AFPも考慮(1000ng/mlが基準)	登録後180日経過した後に、28点でスタート。 その後、周期ごとに2点追加。	90日
欧州(※) EuroTransplant	ミラノ基準	登録時はlabMELD。登録後6ヶ月経過時点で、 MELDスコア20点。その後、周期ごとに増点。 (初回更新時24点、2回目26点、3回目29点)	90日
日本(現行)	ミラノ基準	16点でスタート。 その後、周期ごとに2点追加	90日

※ Eurotransplant 加盟国、ドイツ、オランダ、ベルギー、ルクセンブルク、オーストリア、ハンガリー、スロベニア、クロアチアもミラノ基準を採用

脳死肝移植における肝細胞癌登録患者

移植希望登録者の原疾患 (MELDスコア対応 原疾患)	
2019年5月14日現在、N=319	
原疾患	登録者数
非代償性肝硬変	110
胆道閉鎖症・カリ病 1	24
肝細胞がん (HCC)	24
多発性肝嚢胞 (Polycystic liver disease)	23
原発性胆汁性胆管炎 (PBC)	22
肝移植後グラフト不全	19
アルコール性肝硬変	19
原発性硬化性胆管炎 1	19
ウィルソン病	8
胆道閉鎖症・カリ病 2	7
家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP)	7
バッド・キアリ (Budd-Chiari) 症候群	7
原発性硬化性胆管炎 3 (小児)	5
HIV/HCV共感染軽症	4
高稼働尿症 (オキサローシス)	3
糖原病 I型 (Glycogen storage disease type1)	2
アラジール症候群 1	2
HIV/HCV共感染重症	2
尿素サイクル異常症	1
アラジール症候群 2	1
原発性硬化性胆管炎 2	1
家族性肝内胆汁うっ滞症 2	1
家族性肝内胆汁うっ滞症 1	1
急性肝不全昏睡型【StatusI】	1
未入力	6
合 計	319

2019年5月14日現在、肝細胞癌で待機中の患者
24/319 (7.5%)

2017年末までに肝移植を受けた患者のうち、
肝細胞癌患者数 27/444 (6.1%)

2007.3-2017.3の期間に脳死待機登録した
肝細胞癌合併肝硬変患者289例中
AFP≥500ng/ml の症例は3例(1.0%)

(脳死肝移植適応評価委員会調べ)

今回の作業班にて検討する項目

現行基準におけるMELD換算値付与、また周期加点の条件(ミラノ基準)を変更し、学会から要望された基準「遠隔転移や脈管浸潤を認めず、腫瘍個数5個以内かつ腫瘍径5cm以内かつ500ng/ml以下(5-5-500基準)」を含む基準とするかどうか。