

研究課題:初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同並行群間  
無作為化比較試験

課題番号:H21—がん臨床—一般—015

研究代表者:東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器外科学講座 教授 國土典宏

## 1. 本研究の目的とこれまでの経緯

肝細胞癌の治療法選択についての確固としたエビデンスは現在のところ皆無であり、各施設・各診療科により様々な選択がなされているのが現状である。初発肝細胞癌に対する初回治療法選択の根拠となるエビデンス確立のため、現在最も有力な治療法である肝切除およびラジオ波焼灼法(RFA)の初回治療としての有効性を、肝機能良好(Child-Pugh score 7点以下)かつ3cm、3個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象とした無作為化比較試験(RCT)にて比較検討することを本研究の主たる目的とする。

本研究の構想は平成18年11月に東京大学肝胆膵外科・消化器内科にて立ち上がり、研究原案を作成。その後全国の専門施設に協力を募り、試験デザインについて検討を重ねた。平成20年12月にプロトコルが確定。肝癌研究会の会員施設を中心に広く試験への参加を募り、現時点で全国85施設が参加の意思を表明している。平成21年1月26日、東京大学倫理委員会承認、同年3月厚生労働省科学研究費に採択された。同年4月1日、全国に先駆けて東京大学で試験登録を開始した。同年6月5日、神戸にてキックオフミーティングを開催し、130名以上の参加施設代表者が集まった。倫理委員会の承認を得た施設から順々に試験登録が開始されている(平成21年11月3日の時点での登録数はRCT10例、コホート43例)。また、SURF trialの啓蒙活動として同年6月9日に東大病院にて記者会見を行い、新聞その他メディアを通じた広報活動を行うとともに、試験ホームページを立ち上げた(<http://www.surftrial.jp>)。さらに、開業医および一般市民を対象とした講演会を日本対がん協会の支援を受けてそれぞれ平成21年10月24日、同年11月14日に開催した。同年10月16日には参加施設とともに、症例検討会を行い、どのような症例が本研究の対象となり、対象外とするべきかを具体的な症例をもとに検討した。この症例検討会には60名超の参加を得ており、本研究では85もの大きな研究グループにも関わらず、密な連携が取れている。現在症例集積中である。なお、本研究は日本外科学会、日本肝臓学会、日本肝癌研究会より臨床研究として正式に承認を得ている。

## 2. 研究の目的・デザイン

上記の肝機能条件および腫瘍条件を満たす初発肝細胞癌症例のうち、肝切除、RFA いずれにおいても同様に根治的治療が可能と判断された症例を対象とし、文章による同意を得られた症例を、無作為に2群(手術群、RFA群)に割付け、それぞれ割付に従った初回治療を施行した後、同一の方法(採血、造影CT)にて最低5年間経過観察を行う。割付けには①年齢(20-59歳 or 60-79歳)、②HCV感染の有無、③腫瘍径(2cm未満 or 以上)、④腫瘍数(単発 or 複数)、⑤施設の5つを前層別因子とした最小化法を用いる。症例数は片群300例、計600例とし、試験開始より3年間を登録期間とする。

主評価項目は全生存と無再発生存とする。患者の割付け、データ収集、監査は、研究者と無関係のデータセンター(NPO 日本臨床研究支援ユニット)に一任し、データの質を担保している。登録症例数が目標症例数に達した3年後に、独立データモニタリング委員会にて無再発生存率につき最終解析を行い、結果を公表。同時期に生存率について中間解析を行い有意差があれば公表する。生存率に有意差がなければ登録終了後5年で生存率につき最終解析を行い、結果を公表する。

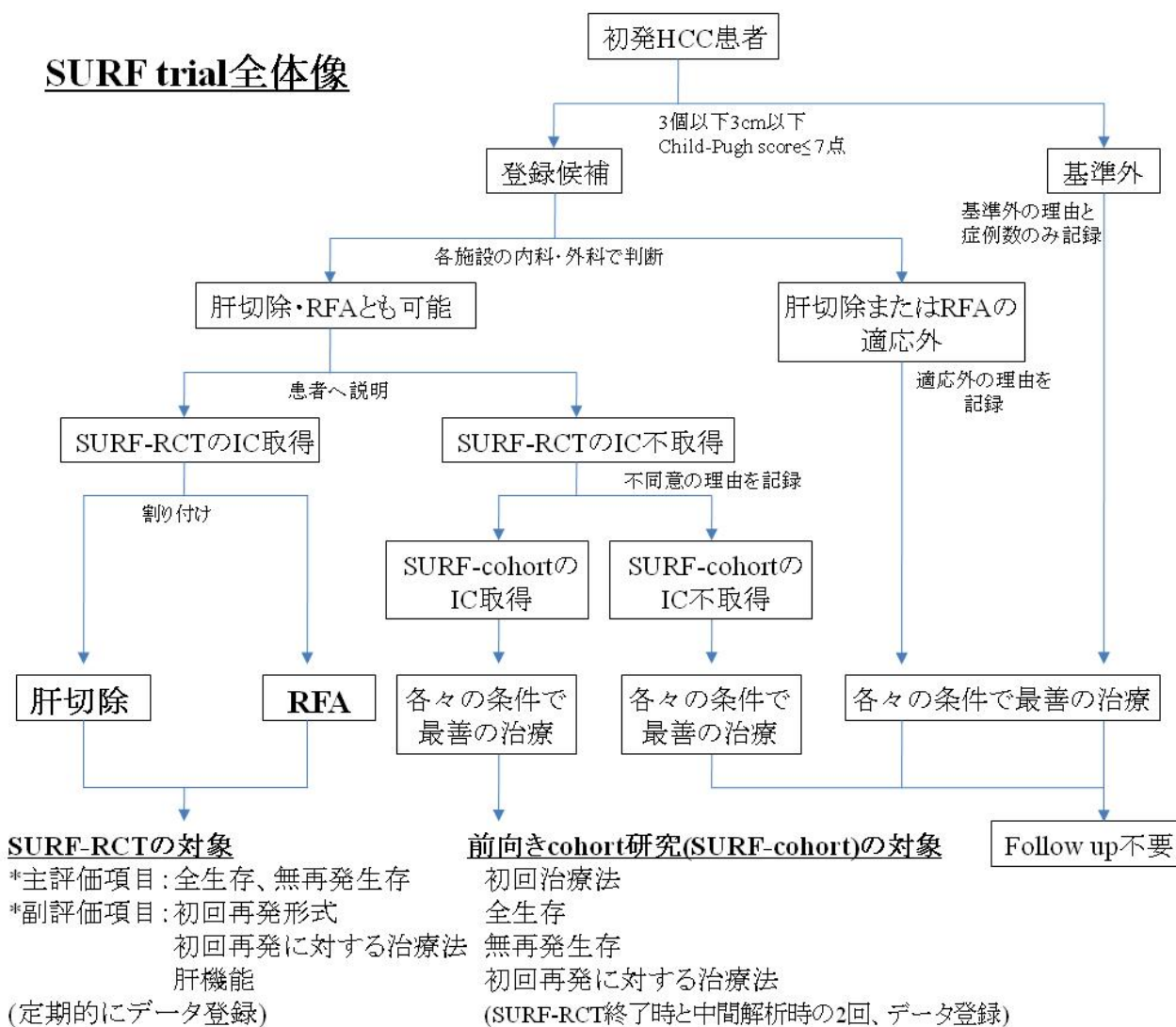
RCT への参加の同意が得られなかった場合は、それぞれ選択した治療の後に経過観察を行う前向きコホート研究の対象となり、その旨の説明を受ける。この同意を得られた場合は RCT と同様の方法で経過観察が行われる。同意が得られなかった場合は通常の外来フォローを受ける。コホート研究を併施する目的は RCT に入った症例と入らなかった症例、各々の集団の性格を把握し、RCT で得られた結論が一般化可能かどうかを判断するための情報を得ることにある。

### 3. 今後の展望

参加各施設にて倫理委員会の承認手続きを進め、承認の得られた段階で症例登録をそれぞれ開始する。並行して、さらに参加施設を募り、3 年間での症例登録の完遂を目指す。

本研究で得られる結果を肝癌診療ガイドラインに反映させることで、各施設における治療法の得手不得手でなく、患者にとって真に利益のある治療が提供されることが期待される。これはわが国における医療の質の担保、医療レベルの均一化に重要な役割を果たすと考えられる。また癌の再発率という観点で考えると、長期的に再発率の低い治療が標準治療として選択されるようになることは、医療の無駄を省き、医療費の抑制に一部貢献する可能性をもつものと思われる。肝癌診療で世界をリードする立場にあるわが国から発信されたエビデンスレベルの高い研究結果は、今後世界の肝癌診療に大きな影響をもつと考えられ、また一方でこうした研究は、世界的に見て肝癌患者の多いアジア地域の国々に課された使命でもあるといえる。

## SURF trial 全体像



#### 4. 倫理面への配慮

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、ICH-GCP に準拠して本試験を実施する。担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し、倫理委員会で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を文書で得るものとする。試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。作成された症例報告書は本試験の目的以外には使用しない。

#### 5. 発表論文(下線は本研究班の研究代表者または研究分担者)

- 1) Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Ann Surg Oncol. 2009 Oct;16(10):2795-804
- 2) Hasegawa K, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Surg Today. 2009;39(10):833-43
- 3) Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. Ann Surg. 2009 Aug;250(2):199-203
- 4) Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Takahashi K, Kokudo N. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepatocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. J Am Coll Surg. 2009 Aug;209(2):206-14
- 5) Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. Cancer. 2009 Jun 1;115(11):2491-504
- 6) 長谷川潔、國土典宏. エビデンスの基づく肝癌治療法選択のアルゴリズム I. 総論. In: 日本臨床・増刊号『肝癌—基礎・臨床研究のアップデート—』 67 : 15-20, 2009
- 7) 長谷川潔、高山忠利、國土典宏、幕内雅敏. 5. 原発性肝癌外科治療におけるrandomized controlled study 特集” 消化器癌外科治療のrandomized controlled study” 臨床外科 64(6): 771-777, 2009
- 8) 竹村信行、長谷川潔、國土典宏. 「原発性肝癌に対する補助化学療法」 特集”肝胆膵癌に対する補助療法—治療成績の向上を目指して” 臨床外科 64(7): 887-892, 2009
- 9) 長谷川潔、國土典宏. 2. 肝癌治療ガイドライン 特集 「肝癌撲滅最前線」 臨床雑誌『内科』 104(4): 602-606, 2009

## 6. 研究組織

研究者名	分担する研究項目	所属研究機関	職名
國土 典宏	研究の立案、実施 結果の解釈、まとめ	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学	教授
幕内 雅敏	研究の立案、実施 結果の解釈、まとめ	日本赤十字社医療センター 消化器外科	院長
小俣 政男	研究の立案、実施 結果の解釈、まとめ	山梨県 (前東大消化器内科教授)	顧問
椎名秀一朗	研究の立案、実施 データの管理、収集	東京大学医学部附属病院 消化器内科	講師
長谷川 潔	研究の立案、実施	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学	准教授
赤羽 正章	プロトコルの作成 結果の解析	東京大学医学部附属病院 放射線科	准教授
大橋 靖雄	プロトコルの作成 結果の解析	東京大学大学院医学研究科 生物統計学科	教授
松山 裕	研究の立案、実施	東京大学大学院医学研究科 生物統計学科	准教授
工藤 正俊	研究の立案、実施	近畿大学医学部消化器内科	教授
有井 滋樹	研究の立案、実施	東京医科歯科大学 肝胆膵外科	教授
前原 喜彦	研究の立案、実施	九州大学医学部 消化器外科	教授
高山 忠利	研究の立案、実施	日本大学医学部 消化器外科	教授
小菅 智男	研究の立案、実施	国立がんセンター中央病院	副院長
久保 正二	研究の立案、実施	大阪市立大学医学部 消化器外科	准教授
大崎 往夫	研究の立案、実施	大阪赤十字病院第1消化器科	部長
山田 晃正	研究の立案、実施	大阪府立成人病センター 消化器外科	副部長
山中 若樹	研究の立案、実施	明和病院外科	病院長
斎藤 明子	研究の立案、実施	東京女子医科大学 消化器センター	准教授
上本 伸二	研究の立案、実施	京都大学医学部 肝胆膵・移植外科	教授
小池 和彦	研究の実施 結果の解釈、まとめ	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学	教授