

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 幕内 雅敏

平成16（2004）年4月

目 次

I. 総括研究報告	
科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	1
幕内 雅敏	
II. 分担研究報告	
1. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究（診断）	5
齋田 幸久	
2. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	7
沖田 極	
3. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	9
小俣 政男	
4. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究 （超音波診断・化学療法）	11
金子 周一	
5. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	13
川崎 誠治	
6. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	15
山岡 義生	
7. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	17
高山 忠利	
8. EBM に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究	19
有井 滋樹	
9. EBM に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究(TAE)	20
岡崎 正敏	
10. EBM に基づく肝癌診療ガイドライン作成のための エビデンスレベル・推奨の強さの分類基準作成に関する研究	22
松山 裕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	
本研究では研究最終年度末にガイドラインを刊行する以外には刊行の予定はない。	
IV. 研究成果の刊行物・別刷	
なし	

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

主任研究者 幕内 雅敏 東京大学医学部肝胆膵外科人工臓器・移植外科 教授

研究要旨

肝臓に対する効果的・効率的な診断および治療法を体系化するために、Evidence-based Medicine (EBM)の手法に基づいた診療ガイドラインを作成する。初年度（平成14年度）に予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、Ablation療法、化学療法の各分野を網羅するために、日本肝臓学会の常任幹事を中心として研究班を組織した。各分担研究者は、それぞれの専門領域を担当し、Evidence集作成のための文献検索、論文の評価を行った。基礎となる文献は主としてMEDLINEから7192文献を検索し研究対象とした。各分野それぞれ100編程度までの絞り込み（二次選択）を終えEvidence集を完成させた。本年度（平成15年度）は、二次選択された論文を参考にしながら肝臓診療に必要なリサーチクエスチョンを設定し、それに対応するscientific statement（科学的根拠）、推奨（recommendation）をまとめ、ガイドラインの骨格を作成した。最後に各リサーチクエスチョンに関する解説などを付け加え、肝臓診療ガイドラインがほぼ完成した。

分担研究者

齋田幸久：筑波大学助教授
沖田 極：山口大学教授
小俣政男：東京大学教授
金子周一：金沢大学助教授
川崎誠治：順天堂大学教授
山岡義生：財団法人附興風会北野病院病院長
高山忠利：日本大学教授
有井滋樹：東京医科歯科大学教授
岡崎正敏：福岡大学教授
松山 裕：東京大学助教授

症例での治療法選択の一助となるようにすることを目指している。外科的切除、肝動脈塞栓術、エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、放射線治療、動注療法、凍結療法、ラジオ波焼灼術や肝移植など新しい治療法も加えて現在施行可能な治療法を網羅して各研究分担者に担当させ、項目ごとに、世界中の医療情報を既存の文献等から収集評価・整理し、evidence集を作成することを目的としている。

A. 研究目的

前年度同様、本研究では主として2つの大きなガイドラインを作成することを目的としている。1つは肝臓の予防と診断に関するガイドラインで、ハイリスク群の設定と、適正な診断法の選択と実施頻度を明らかにする。腫瘍マーカーによる診断、画像診断について系統的にevidenceを収集する。もう1つは治療法のガイドラインで、各治療法の現状の理解と、個々の

B. 研究方法

Evidence集を作成するために、肝細胞癌についてMEDLINEを利用した系統的な文献検索を実施する。得られた数千編以上の一次選択論文を、予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、Ablation療法、化学療法の6分野に分け、各分担研究者が責任者となって論文を評価する。論文の二次選択にあたっては、各論文のエビデンスレベルを評価し、症例数、追跡期間、脱落率などを参考にしながら、抄録およびfull paperを吟味する。各分野約100の論文を二次抽出し、

アブストラクトフォームを作成する。肝癌の診療それぞれの領域における問題点、リサーチクエスチョンを念頭におきながら scientific statement を作成する。そこから導かれる推奨を作成しガイドラインの骨格を完成させる。さらに解説、フローチャートなどを追加し、臨床の現場で使いやすいガイドライン作成をめざす。

(倫理面への配慮)

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

平成 15 年度には、前年度にほぼ完成させた evidence 集の確認作業を行いながら、リサーチクエスチョンと対応する scientific statement を作成する作業を行った。平成 15 年度中に 6 回の班会議を開催し、作業を進行した。

第 1 回班会議 (平成 15 年 5 月 8 日) : 班会議のメンバーに医療統計学アドバイザーとして東京大学医学部医療統計学の松山 裕助教授を正式の班員として参加していただくことになった。Evidence 集の確認作業を開始し、二次選択された論文を基に分野別にリサーチクエスチョンを設定する作業を開始した。アブストラクトフォームの入力作業は膨大で、遅れる分野もあったため、以後の作業と平行しながら行うことになった。

第 2 回班会議 (平成 15 年 9 月 4 日) : 雑誌 Gut に発表された英国消化器病学会の肝癌ガイドラインや、先行する他の研究班が発表したガイドラインを回覧しながら、肝癌診療ガイドラインの最終形について討論した。リサーチクエスチョンの設定法について分野別に細かい検討を行った。リサーチクエスチョン一覧表を作成することを決定。分野をまたぐクエスチョンについては、関係者同士で検討して、総合的なクエスチョンを作成することで合意した。

第 3 回班会議 (平成 15 年 10 月 30 日) : まずリサーチクエスチョン一覧表を全員で検討し、重複や抜けがないかをチェックした。推奨 (エビデンス) のグレードについて肝癌独自のものを作成することとし、検討を行った。また、肝

癌の診療を概観し、使いやすいガイドラインとするためには診断と治療のフローチャートが必要である、ということで合意。診断のフローチャートは画像診断、腫瘍マーカーの担当研究者が合同で作成することになった。治療のフローチャートは手術担当研究者が原案を作成し、全体で協議することになった。

第 4 回班会議 (平成 15 年 12 月 16 日) : 診断と治療のフローチャートの素案を出していただき、率直な討論を行った。画像診断、超音波、腫瘍マーカー、手術の各論についてリサーチクエスチョン、scientific statement、推奨についての討論を行った。

第 5 回班会議 (平成 16 年 2 月 5 日) : 診断と治療のフローチャートの改正案について突っ込んだ議論を行った。手術 (前回の積み残し)、移植、化学療法の各論についてリサーチクエスチョン、scientific statement、推奨についての詳細な検討を行った。

第 6 回班会議 (平成 16 年 3 月 11 日) : 診断と治療のフローチャートの再改正案についてさらに討論し、最終形に到達した。TAE、Ablation の各論についてリサーチクエスチョン、scientific statement、推奨についての詳細な検討を行った。

年度内に計 6 回の会議を集中して行い、肝癌診療ガイドラインの骨格を完成させた。

D. 考察

前年度に evidence 集はほぼ完成されたが、確認作業にも労力を費やした。異なる分野で重複した論文をチェックし、エビデンスレベルの矛盾のないように統一した。問題のある論文については松山班員に判定を依頼した。

前年度に EBM の基本であるエビデンスレベルの評価法を、肝癌独自のものとして完成させた。ガイドラインの必須項目である、推奨レベルについても他のガイドラインを参考にして班独自のものを作成した。特に「～が推奨される」という記述になじまない、エビデンスそのものの記述になる (例えば手術後の有意な予後因子は何か? といったリサーチクエスチョン) よう

な「推奨」では「～と言い切れる根拠がある」という形になるので、それに合うレベル表を作成した。

本年度の作業の途中で、肝癌の診療を概観し、使いやすいガイドラインとするためには診断と治療のフローチャートが必要である、ということで合意が進み、診断と治療についてフローチャートを作成することになった。フローチャート作成の原則として、明快で使いやすいものをめざすためにできるだけシンプルなフローチャートをめざした。たとえば、ある条件で推奨される治療法はできるだけ一つとし、他の選択肢については解説で述べることにした。フローチャートに関する全体討論にはかなり時間を費やした。

画像診断と腫瘍マーカーの分野で、画像診断と腫瘍マーカーを統合した形の肝癌のサーベイランスについてのリサーチクエストの必要性が指摘され、画像診断担当の齊田班員、金子班員と腫瘍マーカー担当の小俣班員が小グループで別に検討を行った。

また、ガイドラインでもちいる用語についても統一を図るために用語表を作成し、分野ごとに手分けしてチェック作業を行った。

E. 結論

2年計画のガイドライン作成の2年度が終了し、ガイドラインの原型がほぼ完成した。これをWeb上で公開するために最適な形式にする作業を開始した。関連学会である日本肝癌研究会に報告して、評価を得た上で公開する予定である。将来的には数年に一回の改訂を日本肝癌研究会が中心となって行うよう働きかける予定である。また、これをWeb上で公開するために最適な形式にする作業が将来必要である。

F. 健康危険情報

特に該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) 国土典宏、幕内雅敏. 肝癌治療の現状

と今後の展開、臨床外科 2004; 59(3):261-265.

- 2) 国土典宏、今村 宏、幕内雅敏. 「肝癌—今わかっていること、わかっていないこと—」4.肝癌治療のガイドライン作成. カレントセラピー (印刷中)

2. 学会発表：

- 1) 国土典宏. 肝癌・胆道癌ガイドライン. 日本外科学会第 68 回卒後教育セミナー (2004.4 予定)
- 2) 国土典宏、幕内雅敏：厚生労働科学研究・科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班の活動状況について. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 3) 松山 裕：科学的根拠に基づいた診療ガイドラインについて. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 4) 建石良介、小俣政男：肝癌の腫瘍マーカーとスクリーニングについてのエビデンスと推奨. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 5) 高山忠利：外科治療についてのエビデンスと推奨. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 6) 岡崎正敏：TAE についてのエビデンスと推奨. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 7) 黒川典枝、沖田 極：Ablation についてのエビデンスと推奨. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)
- 8) 山下竜也、金子周一：肝癌の化学療法についてのエビデンスと推奨. 第 40 回日本肝癌研究会シンポジウム：科学的根拠に基づいた肝癌の診断と治療 (2004.6 予定)

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：研究の性格上なし
2. 実用新案登録：研究の性格上なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究（診断）

分担研究者 齋田幸久 筑波大学臨床医学系 助教授

研究要旨

「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成」にあたり、肝臓の画像診断の分野を担当した。まず研究協力者を選定した上で、ガイドラインに使用・収載可能な英文、邦文の論文候補リストからエビデンスレベルの高いものを選出、検討し、それぞれ抄録を作成した。また、できるだけ一般的な複数のリサーチセッションを掲げ、これらエビデンスレベルの高い論文を背景に、それぞれに診療の基準を与え、さらに現在の国内状況を加味した上で、このリサーチセッションに沿って解説を加えて実践的なものとした。

A. 研究目的

本研究はわが国におけるがん診療ガイドライン作成の一環として、肝臓診療全般にわたる国内外のエビデンスレベルの高い論文に基づいた診療指針を作成することを目的とした。

本分担研究者は、この中で、肝臓の画像診断の分野におけるガイドライン作成を担当した。

B. 研究方法

肝臓およびその関連疾患の画像診断の分野でエビデンスレベルが高いと思われる英文邦文の論文を Medline などからリストアップし、詳細に検討し、それぞれについて抄録を作成する。超音波診断のみを対象とした画像診断の論文は別の分担者がこれを扱うが、本分担研究の対象に含まれるので、後にまとめて、超音波を含む総合的画像診断を扱ったものとする。また、複数の現実的なりサーチセッションを掲げ、採用されたエビデンスレベルの高い論文の内容に基づいて科学的に解説し、同時に、我が国の実状を加味しながら、それぞれのリサーチセッションの項目分けに応じた診療指針を作成する。

C. 研究結果

1. 肝臓画像診断の分野での文献の中からエビデンスレベルが高いと思われる収載候補をリストアップし、抄録を作成した。

2. 本研究を遂行するにあたって最適な方法として、複数のリサーチセッションを設定した。
3. 採用論文を引用しながら科学的に解説。
4. 日本の実状を加味して実践的な診療指針を作成した。
5. 推奨レベルを数値表示した。

D. 考察

今回の肝臓診療ガイドラインはわが国初の試みであり、EBM に基づく新たなガイドラインを日本の実状に則した形で作り上げることが重要と考える。この2年間で膨大な数の文献の中から必要な論文を選出し、それらの構造化抄録を作成し、勧告を提示した。

この過程で明らかとなったことは、科学的論文の作成に主に寄与した欧米の医療機関の備える装置と、一般的な国内医療機関の備える画像診断装置との間に性能レベルで差の問題が無視できないことである。現実の国内事情は必ずしも国際的標準にそぐわない点があるが、よりよき接点を求めて努力せねばならない。

また、画像診断の進歩はきわめて急速であり、今後も、毎年、新たな知見や治療法の進歩が加わるであろう。これに合わせてガイドラインの改定が望ましく、そのための機動力ある組織作りが必要と思われる。

E. 結論

EBM に基づく肝癌診療ガイドラインを日本の実状に則した形で作成した。定期的な改定作業により日本の肝癌診療のガイドラインを最先端に保つ必要がある。

F. 健康危険情報

特に該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表：本研究に関する発表はなし
2. 学会発表：本研究に関する発表はなし

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：研究の性格上なし
2. 実用新案登録：研究の性格上なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部附属病院長

研究要旨

肝臓診療の中で、特に局所治療の分野におけるガイドラインの策定を行う。

研究協力者

黒川典枝 山口大学医学部附属病院 講師

A. 研究目的

EBM に基づく肝臓診療ガイドラインの策定を目的とする本研究班の中で、特に局所治療の分野を担当した。

B. 研究方法

局所治療の分野を、治療法別に、以下の区分に分けた。

1. 経皮的エタノール注入療法
2. マイクロ波凝固療法
3. ラジオ波熱凝固療法

それぞれに対して、1983 年以降 2002 年までに、Medline および医学中央雑誌に収載されている文献リストを作成し、ガイドラインの策定に有用と思われる文献を抽出した。さらに、これらの文献抄録を読み、原著に遡る必要のある文献をリストアップし、その中からできるだけエビデンスレベルの高いものを選出した。一方、わが国の実状に沿ったリサーチクエスチョンを決定し、局所治療の分野の治療指針を作成中である。なお、収載論文については構造化抄録を作成中である。

（倫理面への配慮）

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

以下の 8 項目のリサーチクエスチョン

（Research Question：RQ）を作成し、抽出した文献からエビデンスの有無を検証し、各項目に対する推奨、Scientific Statement、解説を作成中である。なお、現段階でまだ最終稿となっていないため、今後の検討により若干の変更の可能性はある。

RQ1) どのような症例が PEI 単独治療のよい適応か？

RQ2) どのような症例が PMCT 単独治療のよい適応か？

RQ3) どのような症例が RFA 単独治療のよい適応か？

RQ4) PEI 治療後の局所再発は RFA や PMCT より高率か？

RQ5) RFA や PMCT の合併症は PEI より高頻度か？

RQ6) PEI と TA(C)E の併用は予後を改善するか？

RQ7) TA(C)E と RFA の併用あるいは血流遮断下の RFA は RFA 単独と比べて予後を改善するか？

RQ8) RFA は PEI に比べて良好な予後がえられるか？

D. 考察

局所治療の分野には、ラジオ波熱凝固療法のようにごく最近になって臨床応用された治療法も含まれているため、いまだ十分なエビデンスがない項目も多い。現段階では無作為比較試験などにも乏しく、今後も新しい知見を得て、ガイドラインの修正・改訂が必要と思われる。

E. 結論

局所治療の分野は、十分なエビデンスが揃わない項目も多いが、現段階においてできるだけエビデンスレベルの高い論文を選択して、わが国の実状に則したガイドラインを完成する。完成以降も、今後も進歩するであろうわが国の肝癌診療のガイドラインを定期的に改訂するための組織作りが必要である。

F. 健康危険情報

特に該当するもの無し。

G. 研究発表

1. 論文発表：本研究に関する発表はなし
2. 学会発表：本研究に関する発表はなし

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 小俣政男 東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授

研究要旨

Evidence-based Medicine (EBM) 手法に基づく肝臓の予防及び診断（腫瘍マーカー）についてのガイドライン作成を目的とし、文献検索を行った。それぞれ肝細胞癌の予防、肝細胞癌と腫瘍マーカーをキーワードに1次選択として1820論文、1129論文を選択し、抄録レベルの査読を行った。採択論文候補としてそれぞれ54論文、98論文を選択し、アブストラクトフォームを作成、エビデンスレベルを決定した。予防分野について6項目、診断分野について3項目のリサーチクエストを設定し、それぞれについて背景、サイエンティフィックステートメント、推奨文、解説を記載した。

A. 研究目的

Evidence-based Medicine (EBM) 手法に基づく疾患の体系化が、疾患分野を問わず診療現場で強く求められている。本研究では、肝臓の診断・治療のうち、肝臓の予防と腫瘍マーカーを用いた診断の2分野について担当した。

B. 研究方法

①予防

1982年から2002年10月第3週までに発表された原著論文の中からMedlineを用いて肝細胞癌の予防をキーワードに文献検索を行った。次にC型肝炎に対するインターフェロン療法をキーワードに同様の検索を行った。その中から抄録レベルの査読を行い、採択論文候補を決定し、論文を取り寄せ、全文を精読した。さらに取り寄せた文献の参考文献から関連論文を抽出した。これらの論文を対象に、想定されるリサーチクエストをもとに分野分けを行い、アブストラクトフォームを作成、エビデンスレベルを決定した。その結果から、リサーチクエストを設定し、それぞれについて推奨文を記載した。

②腫瘍マーカー

①と同様1982年から2002年10月第3週までに発表された原著論文から、Medlineを用いて、腫瘍マーカーをキーワードに文献検索を行った。抽出された論文に対し、抄録レベルの査読を行い、無関係な論文、他分野の論文等を排除し、精読の対象となる文献を抽出した。一般臨床で測定可能な3種の腫瘍マーカーAFP・PIVKA-II・AFP-L3分画に関して臨床的意義を論じたものに絞り、採択論文候補とした。文献取り寄せ以降の手順は、①に同じ。さらに、超音波担

当の金沢大学、放射線診断担当の筑波大学と共同で肝臓スクリーニング～診断フローチャートを作成した。

C. 研究結果

①予防

肝細胞癌予防に関する論文として727件、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法に関する論文として1093件が抽出された。その中から41論文を採択論文候補として選択し、さらにその参考文献から13論文を追加し、アブストラクトフォームを作成した。最終的に6項目のリサーチクエストを設定し、それぞれについて背景、サイエンティフィックステートメント、推奨、解説を記載した。

②腫瘍マーカー

AFP・PIVKA-II・AFP-L3分画をキーワードとしてMedlineによる文献検索を行ったところ、1129論文が候補に挙がった。まず、それらすべてについてタイトルと抄録のチェックを施行した。主な除外の基準としては、①臨床で用いられていない実験室レベルでの議論 ②肝臓の診断を主題としていないもの ③症例報告・レビューなどエビデンスとして採択しがたい形式の論文 ④発表年次が古く現状に即さない（検査の感度等の面で）と判断されたものとした。その結果、120論文が第2次選択候補として挙がった。そのうち同一施設からの発表などを整理し、最終的に98論文を採択候補とし、アブストラクトフォームを作成した。最終的に3項目のリサーチクエストを設定し、それぞれについて背景、推奨、解説を記載した。サーベイランス分野については、超音波診断担当の金沢大学と重なる部分が多く、リサーチクエスト

ンの作成は、金沢大学に依頼した。金沢大学及び放射線診断担当の筑波大学と共同で肝癌スクリーニング～診断フローチャートを作成した。

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

D. 考察

① 予防

肝癌の予防に関する論文の大部分をC型肝炎に対するインターフェロン療法が占めており、エビデンスレベルの高いものも多かった。複数の Meta-analysis も存在しており、C型肝炎に対するインターフェロンの肝癌予防効果は、Evidence として確立されたといっていると思われる。インターフェロン以外の強力ミノファージェンC他の治療法は、十分な Evidence レベルを満たしているとはいえない状況である。

② 腫瘍マーカー

肝癌の腫瘍マーカーのうち、PIVKA-II・AFP-L3 については、我が国からの発表が大部分を占めていた。これらの腫瘍マーカーの診断的意義に関しては、すでに確立されているものと思われるが、スクリーニングに関しては、いまだ十分なエビデンスを示しているとはいえず、我が国が世界にメッセージを発信していく必要があると思われる。

③ サーベイランス

肝癌高危険群に対する定期的スクリーニングの重要性については、本邦ではコンセンサスが得られているが、実際には強固なエビデンスは存在していない。我が国が率先してエビデンスを作る必要があると思われる。

E. 結論

C型肝硬変に対するインターフェロン療法は、強く推奨するだけのエビデンスがあるため、保険適応を検討する価値があると思われる。サーベイランスに関しては、エビデンスが不足しており、この分野の更なるエビデンス作りが必要とされている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：本研究に関する発表はなし
2. 学会発表：
 - 1) 第40回に本肝癌研究会(予定)
 - 2) 米国消化器病学会週間 2004(予定)

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究（超音波診断・化学療法）

分担研究者 金子周一 金沢大学がん遺伝子治療学 助教授

研究要旨

肝臓診療の中で科学的根拠に基づいたガイドラインを作成した。主に Medline に記載されている文献を中心に検索し、エビデンスレベル・研究デザインを評価し文献要約を作成した。また超音波検査について6つ、化学療法について8つの research question を設定し、これらの文献より導かれる recommendation と scientific statement を作成した。

A. 研究目的

EBM に基づく肝臓診療ガイドラインの策定を目的とする本研究の中で、特に超音波診断と化学療法を担当した。

B. 研究方法

肝臓、超音波診断、化学療法に関して 1982 年～2002 年 10 月までの Medline および医中誌に収載されている海外・国内文献のうち肝臓超音波診断と化学療法に関する文献の Abstract を評価し、研究デザインとエビデンスレベルを評価した。

その一方で日常の肝臓診療より Research question をそれぞれ作成し、文献のエビデンスレベルに基づいた Recommendation を作成し、推奨の強さも評価した。

選択した文献については、文献の要約も作成した。

（倫理面への配慮）

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

超音波診断に関連して、海外文献・日本語文献それぞれ 1022 件、1013 件、化学療法に関してそれぞれ 855 件、2103 件の Abstract を評価し、超音波検査に関して 181 件、69 件、化学療法に関して 87 件について全文を査読し、研究デザイ

ンとエビデンスレベルを評価した。

Research question は超音波診断については、他の検査やサーベイランスなどとの重なる部分もあり、サーベイランス関連で4つ、超音波診断で2つの Research question を設定した。化学療法に関連して8つの Research question を設定し、Recommendation、Scientific statement を作成し、引用文献をつけた。また文献要約も作成終了した。

D. 考察

超音波検査、化学療法に関する論文は、エビデンスの高いものは少なく、また海外でのガイドラインも、現在日本で行われている診療と合致しない。

超音波検査では、Research question の設定の際、他の検査やサーベイランスとの重複があり問題となった。また検査のフローチャートを作成する際にも、実際の診療との差があり問題となった。

超音波検査が、肝臓患者の予後改善に関与したり、根治治療の機会を増加するのに有用であるといったエビデンスやコストベネフィットに関するエビデンスも少なかった。

化学療法では、大規模な RCT はなく、エビデンスレベル4の前後比較、対照群を伴わない、対象患者数もほとんどが50例以下の研究がほとんどを占めていた。これには現在のところ有

効な薬剤が存在せず、化学療法が実験的な治療であることが考えられた。そのため化学療法のガイドラインは現在あるエビデンスをまとめたものとなった。

超音波検査・化学療法いずれもエビデンスレベルの高い論文に支持された強い推奨は少なかった。

今回の作成したガイドラインは2002年10月までの文献であり、今後の新しい文献を定期的に評価し、ガイドラインを更新していく予定である。

E. 結論

本ガイドラインを作成するに当たり、Research question に必ずしもあった Recommendation がない場合があることが判明した。その場合は推奨の強さは評価せずに論文から導き出されるエビデンスを中心に記載した。

F. 健康危険情報

特に該当するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表：本研究に関する発表はなし
2. 学会発表：本研究に関する発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 川崎誠治 順天堂大学第二外科 教授

研究要旨

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成」にあたり、肝臓の手術治療を担当した。採択されたエビデンスに基づき、Research Question の設定と Scientific Statement の作成を行った。

A. 研究目的

本研究はわが国における肝臓診療ガイドライン作成の一環として、国内外のエビデンスレベルの高い論文に基づいた診療指針を作成することを目的とし、このうちとくに治療分野；手術（細目；手術適応、手術術式、再発・補助療法）を担当した。

B. 研究方法

肝臓診療の現状からリストアップした国内外の論文から、その分野でエビデンスレベルの高いものを選出した。採用された論文に関しては構造化抄録を作成、これらのエビデンスに基づき各分野毎の Research Question の設定と Scientific Statement の作成を行った。

（倫理面への配慮）

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

治療分野（手術）に関連する国内外の文献検索で第一次選択論文として 389 件が採択された。さらにエビデンスレベルに基づく選定の結果、第二次選択 133 件、第三次（最終）選択 80 件が採択された。このうち担当した細目（手術適応、手術術式、再発・補助療法）に該当する論文は 24 件であり、これに新たに採用された 1 件を加えた計 25 件の論文に基づき、Research Question（細目；手術適応 2 問、手術術式 1 問、再発・補助療法 1 問）を設定し、これに対応する

Scientific Statement の作成を行った。また個々の Scientific Statement についてその推奨グレードを設けた。

D. 考察

肝臓の診療に関しては国内外の論文を検索してもエビデンスレベルの高い論文は少なく、海外でのガイドラインも十分に整備されていない。また本邦の肝臓診療では多くの患者がウイルス性肝疾患を背景とする点や、肝移植普及の相違などから海外の報告とわが国での診療が必ずしも合致しない場合が少なくない。しかしながら肝臓の診療に関してわが国はその地域性もあり、独自の発展を遂げ世界でも先駆的立場にあると考えられる。このためガイドラインの作成にあたっては、エビデンスレベルに基づきながら、わが国の実情に照らし合わせた取捨選択と作成が重要と考えられた。

E. 結論

診療ガイドラインの作成にあたってはエビデンスレベルに基づいた推奨グレードの明示とともに、実際の診療との整合性も求められる。このため新たな知見の迅速な反映や保険制度上の問題など、診療体制全体にわたる改正・整備を含めた継続した評価が必要である。

F. 健康危険情報

特に該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表：特になし
2. 学会発表：特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 山岡義生 財団法人田附興風会医学研究所北野病院 病院長

研究要旨

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成にあたり、外科的切除の術前術後における補助療法を担当した。肝臓の術前術後の補助療法に関する分野でエビデンスレベルの高い英文論文に基づき、ガイドラインとしてリサーチクエスション、リコメンデーション、サイエンティフィックステートメント、および解説を作成した。

研究協力者

猪飼伊和夫：京都大学大学院医学研究科 講師

A. 研究目的

本研究は我が国における EBM に基づいた効果的・効率的な肝臓診療のガイドライン作成として国内外のエビデンスレベルの高い論文に基づいた診療指針を作成することを目的とした。そのなかで本研究分担者は外科的切除の術前・術後における補助療法を担当した。

B. 研究方法

肝臓の外科的切除をキーワードに 1980 年以降に Medline に掲載されている文献リストの中から外科的切除の術前術後における補助療法についてエビデンスレベルの高い文献を抽出し、最終選択論文に基づきガイドラインを作成する。

C. 研究成果

肝臓の外科的切除の術前術後における補助療法に関するエビデンスレベルの高い 18 文献を選択し、これらの論文に基づきガイドラインとしてリサーチクエスション、リコメンデーション、サイエンティフィックステートメント、および解説を作成した。

D. 考察

肝細胞癌術前補助療法として肝動脈塞栓療法が行われている。肝動脈塞栓療法は合併症罹患率が低く、単回では肝機能の低下もわずかである。術前補助療法として肝動脈塞栓療法は腫瘍

壊死や縮小効果があり、進行肝臓癌で切除率を向上させる可能性はあるが、予後改善効果については一定の見解は得られていない。

術後には全身化学療法や動注化学療法が種々のプロトコールで行われているが、一定の見解が得られていない。

術後の二次発癌予防として、IFN- α 療法、養子免疫療法では再発が抑制されるとの報告があるが、生存率を有意に改善するまでには至っていない。また、acyclic retinoid により再発が抑制され生存率が改善したと報告されている。131-I-lipiodol の肝動脈内投与は再発率を減少させ生存延長に有効との報告があるが、本邦での施行については放射性同位元素の取扱い規制から困難と考えられる。それぞれの報告は異なる治療法の少数例の比較試験であり、現段階では術後補助療法として推奨するまでには至っていない。

E. 結論

肝細胞癌の術前術後には推奨できる有用な補助療法は確立されていない。しかし、二次発癌予防として IFN- α 療法、養子免疫療法、acyclic retinoid は無作為比較試験において有用性が報告されている。今後、大規模な比較試験による検討が必要であると考えられる。

F. 研究危険情報

特に該当するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表：本研究に関する発表はない。
2. 学会発表：本研究に関する発表はない。

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし。
2. 実用新案特許：特になし。
3. その他：特になし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 高山忠利 日本大学第三外科 教授

研究要旨

肝臓診療の中で、特に手術分野におけるガイドラインの策定を行う。MEDLINE の Dialog システムを用いて 915 論文を抽出した。肝臓手術関連の予後因子として、脈管侵襲・肝機能・腫瘍径・Stage 分類が普遍的な因子として同定した。さらに、肝障害度・腫瘍径・腫瘍数から現時点で最も妥当と考えられる治療アルゴリズムを作成した。

A. 研究目的

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成を目的として、特に手術分野における有意の予後因子を同定する。さらに、肝臓治療アルゴリズムを設定する。

B. 研究方法

MEDLINE の Dialog システムを用いて、1) 肝細胞癌、2) 手術、3) ヒト、4) 1980 年～2001 年、5) 英文原著をキーワードとして文献検索した。検索した論文をエビデンスレベルを重視して選択し、ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

総数 915 論文を抽出した。このうち、肝切除に関する論文 786 件を 4 名の班員で分担したが、我々は 196 件を担当した。

割り当てられた 196 件の抄録を用いて一次選択（基準：手術が主たるテーマの論文）として 115 件（59%）を抽出し、さらに二次選択（基準：目的と結論が明確な論文）として 34 件（17%）を抽出した。34 件の全文を通読し三次選択（基準：臨床的に有意義な論文）として 22 件（11%）を抽出した。エビデンスレベル 1 a1b の論文は 4 件（2%）であった。

論文選択過程において、エビデンスレベルから見た採択およびインパクトファクターから見た採択という視点でも、検討を加えた。論文の

選択はエビデンスレベルとインパクトファクターの 2 つの変数に有意に依存した。

我々が担当した肝臓手術関連の予後因子として、脈管侵襲・肝機能・腫瘍径・Stage 分類が普遍的な因子として同定され、Scientific Statement を作成した。治療アルゴリズムに関しては、肝障害度、腫瘍径、腫瘍数から切除/Ablation/TAE/動注/移植/緩和ケアの治療オプションに割り付けるガイドラインを作成した。

D. 考察

我々が検討した論文 196 件のうちエビデンスレベル 1 a、1b はわずか 4 件（2%）のみであった。治療アルゴリズムの作成に供した参考文献はいずれもエビデンスレベルが低く治療オプションの優劣を客観的に評価することは困難であったが、現時点で最も妥当と考えられる治療ガイドラインを作成した。患者利益の追求という視点から、良質な研究デザインに立脚した研究の重要性が再認識された。

E. 結論

915 論文から 3 段階選択で 100 論文を選択し、外科関連項目に関するガイドラインとした。肝臓の病態に応じた治療アルゴリズムを設定した。

F. 研究危険情報

特に該当するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Takayama T, Makuuchi M, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. Arch Surg 2001; 136: 922-928.
- 2) Takayama T, Makuuchi M. Ablation of hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2001; 31: 297-298.
- 3) Takayama T, Makuuchi M. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. Hepato-Gastroenterol 2002; 49: 87-90.
- 4) Takayama T, Makuuchi M. Adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma. Cancer Rev 2003; 1: 237-244.
- 5) Takayama T, Makuuchi M. Preoperative portal vein embolization. J Hep Bil Panc Surg 2004; 11: 17-20.

2. 学会発表：本研究に関する発表はない。

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし。
2. 実用新案特許：特になし。
3. その他：特になし。