

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

電子化された肝臓診療ガイドラインの活用と評価に関する研究

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 幕内 雅敏

平成17（2005）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

電子化された肝癌診療ガイドラインの活用と評価に関する研究 ..... 1

幕内 雅敏

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 14

III. 研究成果の刊行物・別刷

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

電子化された肝臓診療ガイドラインの活用と評価に関する研究

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**

Evidence-based Medicine(EBM)の手法に基づいて作成した肝臓診療ガイドラインを電子化し、運営法と評価法を確立した後に Web 上で公開する事を目的として研究を行った。平成 14-15 年度厚生労働科学研究費補助金による医療技術評価総合研究事業により、申請者（幕内）は日本肝臓学会が中心となった班研究を組織し、「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」を作成した。本研究ではこのガイドラインを Web 上で公開するための第一次電子化作業を行い、平行してピアレビューを行う外部評価委員会を組織しガイドラインの評価を行った。さらに幅広い評価を受けるために本ガイドラインを印刷物として刊行した。さらに、本ガイドラインの内容を世界に発信するためにガイドラインの英語訳作業に着手した。

**分担研究者**

齋田幸久 筑波大学臨床医学系放射線医学 助  
教授

沖田極 山口大学第一内科 教授

小俣政男 東京大学医学部消化器内科 教授

金子周一 金沢大学がん制御学 教授

川崎誠治 順天堂大学肝胆膵外科 教授

山岡義生 財団法人田附興風会医学研究所北野  
病院 院長

高山忠利 日本大学消化器外科 教授

有井滋樹 東京医科歯科大学分子外科治療学  
教授

岡崎正敏 福岡大学医学部放射線医学 教授

松山裕 東京大学大学院医学研究科健康科学  
・看護学専攻生物統計学 助教授

アールレビューを行う外部評価委員会を組織しガイドラインの評価を行った。

平成 14-15 年度厚生労働科学研究費補助金による医療技術評価総合研究事業により作成し厚生労働省に提出した「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」を基にして、日本医療機能評価機構医療情報サービス(Minds)や関連学会（日本肝臓学会、日本肝臓学会）のホームページ上で公開できる形の第一次電子化作業を（財）国際医学情報センターに委託し、目次機能・検索機能・論文参照機能を備えたひな型を開発した。

評価委員会は本ガイドラインの作成に直接関わっていない肝臓専門医 2 名（内科系、外科系各 1 名）、肝臓を専門としないが臨床ガイドラインに精通している医師 2 名（非肝臓専門医）、生物統計専門家 1 名、患者代表 1 名の計 6 名によって構成され、独立した評価が行われた。評価は、診療ガイドラインを評価するツールとして世界的に用いられている AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) Project による評価方法、Shaneyfelt らによる評価方法、COGS (Conference on Guideline Standardization)による評価方法を用いて行われた。

**A. 研究目的**

Evidence-based Medicine(EBM)の手法に基づいて作成した「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」を電子化し、運営法と評価法を確立した後に Web 上で公開する事を目的とした。

**B. 研究方法**

肝臓診療ガイドラインを Web 上で公開するための第一次電子化作業を行い、平行してピ

さらに幅広い評価を受けるために本ガイドラインを印刷物として金原出版より刊行した。また、本ガイドラインの内容を世界に発信するためにガイドラインの英語訳作業に着手した

### C. 研究結果

肝臓診療ガイドラインを Web 上で公開するために、目次機能・検索機能・論文参照機能を備えたひな型を開発した。作業にあたっての条件は以下の点に留意した。

- ① 平成 16 年 3 月の総合研究成果報告書を素材とすること。
- ② 出版用（後述）に加えた加工結果も、適切に反映させ、電子化作業を行うこと。
- ③ 肝臓ガイドライン（研究報告書本文）の編集を行うこと。
- ④ 肝臓ガイドライン、アブストラクト・フォーム編集を行うこと。
- ⑤ 肝臓ガイドラインの電子化を行うこと。
- ⑥ 肝臓ガイドラインとアブストラクト・フォームのリンク作成を行うこと。
- ⑦ その他業務の細部など、委託者と綿密な連絡調整の上、業務を実施する。

電子化作業は本年度末で終了し、日本医療機能評価機構医療情報サービス HP(Minds)に公開される予定である。

外部評価委員会による本ガイドラインの評価結果を以下に記載する。

#### [AGREE による評価]

AGREE による評価は 6 領域（「対象と目的」、「利害関係者の参加」、「作成の厳格さ」、「明確さと提示の方法」、「適用可能性」、「編集の独立性」）23 項目及び全体評価 1 項目の計 24 項目から成る。各項目について、4 点：「強くあてはまる」から 1 点：「まったくあてはまらない、または情報がない」の 4 段階で評価される。また、各項目にはコメントを記載するための欄が設けられている。

領域毎の平均点（最低 1 点－最高 4 点）及び標準化スコア（最高評点に対するパーセンテージとして標準化したスコア、最低 0%－最高

100%）は、「対象と目的」についてはそれぞれ 3.56 点、85%、「利害関係者の参加」2.35 点、42%、「作成の厳格さ」3.43 点、81%、「明確さと提示の方法」3.50 点、83%、「適用可能性」2.47 点、44%、「編集の独立性」2.33 点、44%であり、「対象と目的」、「作成の厳格さ」及び「明確さと提示の方法」については非常に優れているものの、「利害関係者の参加」、「適用可能性」及び「編集の独立性」については改善の余地があることが示唆された。また、「利害関係者の参加」については、専門医の評価が他と比してやや高かったものの、全体としては三者でほぼ一貫した結果が得られた。

各項目に関しては、評価が高いものとしては、項目 2：「ガイドラインで取り扱う臨床上的の問題が具体的に記載されている」、項目 15：「推奨が具体的であり、曖昧でない」などであり、一方で、評価が低かった項目は、項目 7：「ガイドラインの想定する利用者で既に試行されたことがある」、項目 23：「ガイドライン作成グループの利害の衝突が記載されている」、項目 5：「患者の価値観や好みが十分に考慮されている」などであった。項目 7 については、「試行のプロセスに関する具体的な記述はない。」とのコメントがあった。項目 23 については、「グループ間の利害などは全くないように思えます。」などのコメントがあり、質問の前提がそもそも成立しないとも思われた。項目 5 については、「患者団体の参加なし」などのコメントがあり、患者がガイドライン作成に関わっていないことが原因と考えられるが、一方で、「（患者の参加がないのは）班会議の性格上やむなし。」とのコメントも見られた。項目 6：「ガイドラインの利用者が明確に定義されている」については、専門医の評価は高かった（平均 3.50 点）一方で、非専門医 2.5 点、医師以外 2.0 点と専門が離れるにつれて評価が低くなっていた。また、項目 22：「ガイドラインは編集に関して資金源から独立している」については、専門医の評価は高いものの（平均 3.50 点）、非専門医の評価は低く（平均 2.0 点）、医師でも肝臓専門医かどうかによって評価が異なっていた。

全体評価については、「本ガイドラインを診療に用いることを推奨するか？」という質問に対し、半数が「極めて有用である」と回答し、残りの評価者も「有用である」と回答していた。

#### [Shaneyfelt らによる評価]

Shaneyfelt らによる評価は 25 項目から成り、すべて Yes/No で回答する。Yes と回答した割合が 100%であった項目は、項目 2:「ガイドラインの作成理由と基本原理、重要性が記載されている」など 13 項目であった。一方、項目 6:「想定している読者、使用者が特定されている」、項目 18:利得と害が定量的に記載されている」、項目 19:「診療行為のコストへの影響が記載されている」、項目 22:「患者の意向が考慮されている」の割合がかなり低く、項目 20:「コストが定量的に示されている。」については Yes と回答した評価者は皆無であった。

#### [COGS による評価]

COGS による評価は 18 項目から成り、Shaneyfelt らの評価と同様にすべて Yes/No で回答する。Yes と回答した割合が 100%であった項目は、項目 1:「概観資料（ガイドラインの公開の日付、構造化抄録の提示など）」や項目 2:「焦点（扱う主な疾患、介入についての記載など）」など 7 項目であった。一方、項目 16:「患者の選好（患者の選好の役割についての記載など）」と項目 18:「実施に当たっての考慮（勧告の適用に当たって予想される障害についての記載など）」については、20%以下であった。

上記の評価結果の概要は後述の肝癌ガイドライン出版の際に巻末に掲載した。

#### D. 考察

前年度に完成した肝癌診療ガイドラインにより、肝癌の診断・治療の標準化がなされ、個々の患者の肝癌の進行度と肝機能から推奨される治療法の選択肢が明らかになった。本研究で修正され、出版されたガイドラインと Web 上で公開されたガイドラインを主治医、患者・家族の双方が参照することにより、主治医と患者が共

同で共通の知識とエビデンスに基づいた合意を得て治療法を選択することができるようになる。これにより、肝癌専門施設をはじめ、一般診療施設においても診断と治療の均一性が確保されることになることが期待される。当該施設において選択された治療法が施行できない場合は、別の専門施設へ患者を紹介することもできる。受診する医療施設や主治医の治療法の得意・不得意あるいは好みによって同じ条件の患者でも選択される治療法が全く異なることがあり得る現在の状況が解消され、本邦の肝癌患者の迷いや不信感がなくなり、治療成績も向上することが期待される。また、evidence がまだない新しい治療法については、診療ガイドラインでそのことを明記した上で、患者からインフォームドコンセントを取得して施行し、治療法選択過程の透明性を保った上で、治療法の進歩が図られる事になる。またガイドラインの英語訳が完成して Web 上で公開されれば、世界から肝癌診療のエビデンスとして参照される事が期待される。

また、電子化作業と平行してガイドライン内容の再確認、表現、用語の統一作業などを分担して行うことができ、さらにガイドラインの完成度を高める事が可能であった。

ガイドラインの評価に関しては時間と費用の制約から、少人数の外部評価委員会による評価という方法を選択した。評価委員の委託にあたっては、肝癌専門家、非専門家、ガイドライン専門家、医療統計専門家などのバランスを考慮した。また必要性が指摘されながら、わが国の癌の診療ガイドラインでは前例のない「患者代表」に評価委員をお願いすることができた。本ガイドラインの作成の段階で「患者代表」に加わっていただくことはできなかったが、評価の段階でそれが実現し、画期的であったと考えている。

評価結果の内容について考察すると、ガイドラインの対象や目的、作成プロセス、推奨（勧告）の明確さなどについては、いずれの評価方法を用いても高い評価が得られていたものの、利害関係者（患者）の参加、適用可能性（実際の適用にあたっての考慮）などについては評価

が低かった。ある程度予想された結果ではあるが、これらをどう考慮していくかは今後の課題と思われた。また、今回は評価者が6名と限定されており、また、肝癌専門医、非専門医、医師以外の比較についても、十分な検討は不可能であった。今後は、特に、本ガイドラインを実際の臨床現場で用いるより多くの医師、コメディカルあるいは患者などからの評価を受け意見を求めることが重要であろう。また、どのような評価方法を用いるかについてもさらなる検討の余地があると思われる。

AGREE における全体評価では、評価者全員が「極めて有用である」、「有用である」と回答しており、一方、Shaneyfelt あるいは COGS による評価にはそのような総合評価項目は見られないものの、全項目をまとめて全体での Yes と回答した割合を試行的に求めてみたところ、いずれも76%であった。以上より、いくつかの課題は残るものの、本ガイドラインの評価は総じて高いと考えられた。

#### E. 結論

外部評価委員会の検討では、ガイドラインの対象や目的、作成プロセス、推奨（勧告）の明確さなどについては、AGREE などのいずれの評価方法を用いても高い評価が得られていたものの、利害関係者（患者）の参加、適用可能性（実際の適用にあたっての考慮）などについては評価が低かった。いくつかの課題は残るものの、本ガイドラインの評価は総じて高いと結論された。

出版されたガイドラインと Web 上で公開予定のガイドラインを主治医、患者・家族の双方が参照することにより、主治医と患者が共同で共通の知識とエビデンスに基づいた合意を得て治療法を選択することができるようになる。これにより、肝癌専門施設をはじめ、一般診療施設においても診断と治療の均一性が確保され、わが国の肝癌診療レベルがさらに向上することが期待される。最後に、本ガイドラインの内容を世界に発信するためにガイドラインの英語訳作業に着手した。英訳作業には数ヶ月を要する

見込みであり、本報告書提出の段階では終了していない。

#### F. 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2004.22: 518-522.
- 3) 国土典宏、幕内雅敏、高山忠利. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインについて. クリニカル・プラクティス 2004. 23(9):862-867.
- 4) 国土典宏、佐藤彰一、幕内雅敏. 肝細胞癌の根治的治療法：外科切除. 消化器病セミナー97 肝細胞癌治療の最近の進歩:p.13-24、へるす出版、東京、2004
- 5) Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M: Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy preliminary results of 16 liver resections. World J Surg 28(2):166-172, 2004.
- 6) Torzilli G, Belghiti J, Makuuchi M: Differences and similarities in the approach to hepatocellular carcinoma between eastern and western institutions. Liver Transplantation 10(2):S1-2, 2004.
- 7) Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M: Clinical significance of early hepatocellular carcinoma. Liver Transplantation 10(2):S16-19, 2004.
- 8) Torzilli G, Olivari N, Fabbro DD, Leoni P, Gendarini A, Parmisano A, Montorizi M, Makuuchi M: Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: Validation and extension of an eastern approach in a western community hospital.

- Liver Transplantation 10(2):S30-33, 2004.
- 9) Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Fabbro DD, Gambetti A, Leoni P, Montrosi M, Makuuchi M: Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transplantation* 10(2):S34-38, 2004.
  - 10) Makuuchi M, Sano K: The surgical approach to HCC: Our progress and results in Japan. *Liver Transplantation* 10(2):S46-52, 2004.
  - 11) Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sasno K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M: Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transplantation* 10(1):65-70, 2004.
  - 12) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M: Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transplantation* 10(1):129-133, 2004.
  - 13) Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, Nakanuma Y, Futagawa S, Makuuchi M, Yamaoka Y: Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatology Research* 28(1):21-29, 2004.
  - 14) Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M: Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 198(3):366-372, 2004.
  - 15) Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N: Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transplantation* 10(4):541-547, 2004.
  - 16) Takayama T, Makuuchi M: Preoperative portal vein embolization : is it useful? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11:17-20, 2004.
  - 17) Kokudo N, Makuuchi M: Current role of portal vein embolization /hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin N Am* 84(2):643-657, 2004.
  - 18) Torzilli G, Makuuchi M: Ultrasound-guided finger compression in liver subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc* 18:136-139, 2004.
  - 19) Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Makuuchi M: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *Journal of HBP Surgery* 11:84-91, 2004.
  - 20) Endo D, Kogure K, Hasegawa Y, Makuuchi M, Kojima I: Activin A augments vascular endothelial growth factor activity in promoting branching tubulogenesis in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Journal of Hepatology* 40:399-404, 2004.
  - 21) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Aoki T, Sasno K, Minagawa M, Sugawara Y, Makuuchi M: Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. *Surgery* 135:508-517, 2004.
  - 22) Shindoh J, Naruse K, Sakai Y, Makuuchi M: Efficacy of immunoadsorbent devices for maintaining hepatic function in ex vivo direct xenogenic hemoperfusion. *The International Journal of Artificial Organ* 27(4): 2004.
  - 23) Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Imanari H, Ito Y, Nakao K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H: Identification of soluble NH<sub>2</sub> - terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 64:2418-2423, 2004.
  - 24) Guo L, Haga S, Enosawa S, Naruse K, Harihara Y, Sugawara Y, Irani K, Makuuchi

- M, Ozaki M: Improved hepatic regeneration with reduced injury by redox factor - 1 in a rat small-sized liver transplant model. *American Journal of Transplantation* 4:879-887, 2004.
- 25) Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M: Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus Immunosuppressant in rat liver transplantation. *Liver transplantation* 10(6):743-747, 2004.
- 26) Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M: Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transplantation* 10(6):771-778, 2004.
- 27) Sugawara Y, Makuuchi M: Advances in adult living donor liver transplantation: A review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transplantation* 10(6):715-720, 2004.
- 28) Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H, Sawada Y, Sato H, Takayama T, Sugawara Y, Makuuchi M, Iga T: Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 36:1506-1511, 2004.
- 29) Belghiti J, Makuuchi M: Technical progress in liver Transplantation. *HPB* 6(2): 67-68, 2004.
- 30) Makuuchi M, Sugawara Y: Technical progress in living donor liver transplantation for adults. *HPB* 6(2):95-98, 2004.
- 31) Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M: Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 139:766-774, 2004.
- 32) Yuan LW, Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Hasegawa K, Aoki T, Kyoden Y, Deli G, Li YG, Makuuchi M: Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in cancer and non-cancer tissue in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology Report* 12:269-273, 2004.
- 33) Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakamura Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 101:796-802, 2004.
- 34) Kokudo N, Sugawawra Y, Kaneko J, Imamura H, Sano K, Makuuchi M: Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft. *Liver Transplantation* 10(9):1163-1165, 2004.
- 35) Sondenaa K, Kubota K, Sano K, Takayama T, Makuuchi M: Successful reconstruction of segmental or subsegmental bile ducts after resection of hilar bile ducts: short-and long-term results. *Hepato-Gastroenterology* 51:1278-1281, 2004.
- 36) Hashimoto T, Kokudo N, Aoki T, Natori T, Arita J, SanoK, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M: Reconstruction of middle hepatic vein using a rotating left hepatic vein flap. *J Am Coll Surg* 199(4):656-660, 2004.
- 37) Torzilli G, Gambetti A, Fabbro DD, Leoni P, Olivari N, Donadon M, Montrosi M, Makuuchi M: Techniques for hepatoectomies without blood transfusion, focusing on interpretation of postoperative anemia. *Arch Surg* 139:1061-1065, 2004.
- 38) Midorikawa Y, Tsutsumi S, Nishimura K, Kamimura N, Kano M, Sakamoto H, Makuuchi M, Hiroyuki Aburatani: Distinct



- chromosomal bias of gene expression signatures in the progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 64:7263-7270, 2004.
- 39) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K: Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdominal Imaging* 29:603-605, 2004.
- 40) Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, Guo Q, Imamura H, Sano K, Karako H, Qu X, Nakata M, Makuuchi M: Des- $\gamma$ -carboxyprothrombin expression in cancer and/or non-cancer liver tissues : Association with survival of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 13:25-30, 2005.
- 41) Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Tateishi R, Imamura M, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Ishikawa T, and Omata M. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int* 2004; 24(6):625-9.
- 42) Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Tateishi R, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Ishikawa T, Shiratori Y, and Omata M. Neither hepatitis C virus genotype nor virus load affects survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(5):459-66.
- 43) Omata M, Tateishi R, Yoshida H, and Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S159-66.
- 44) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Koike Y, Hamamura K, Akamatsu M, Fujishima T, Imai Y, Kawabe T, Shiratori Y, and Omata M. A novel display of reconstruction computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2004; 24(6):619-24.
- 45) Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, and Omata M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103(6):1201-9.
- 46) Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, and Omata M. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54(3):419-25.
- 47) Regimbeau JM, Abdalla EK, Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J. Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *J Surg Oncol.* 2004 Jan;85(1):36-41.
- 48) Kondo M, Marusawa H, Ueda Y, Katsurada A, Kawasome C, Takami S, Kinoshita M, Ikai I, Yamaoka Y, Chiba T. Diverse p53 gene aberration in hepatocellular carcinoma detected by dual-color fluorescence in situ hybridization. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;19(9):1066-1073.
- 49) Terajima H, Ikai I, Hatano E, Uesugi T, Yamamoto Y, Shimahara Y, Yamaoka Y. Effectiveness of Endoscopic Nasobiliary Drainage for Postoperative Bile Leakage after Hepatic Resection. *World J Surg.* 2004 Aug;28(8):782-6.
- 50) Nishimura T, Nishida N, Itoh T, Komeda T, Fukuda Y, Ikai I, Yamaoka Y, Nakao K. Discrete breakpoint mapping and shortest region of overlap of chromosome arm 1q gain

- and 1p loss in human hepatocellular carcinoma detected by semiquantitative microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004 Oct 19;42(1):34-43
- 51) Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Sarmiento JM, Ikai I, Curley SA, Nagorney DM, Belghiti J, Ng IO, Yamaoka Y, Lauwers GY, Vauthey JN. Hepatitis serology predicts tumor and liver-disease characteristics but not prognosis after resection of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004 Nov 1;8(7):794-805.
- 52) H Iida, M Honda, H F. Kawai, T Yamashita, Y Shiota, B-C Wang, H Miao, and S Kaneko. Ephrin-A1 Expression Contributes to the Malignant Characteristics of a-Fetoprotein-Producing Hepatocellular Carcinoma. *Gut* (in press)
- 53) M Matsuda, Y Nakamoto, S Suzuki, T Kurata, and S Kaneko. Interferon-g-mediated hepatocarcinogenesis in mice treated with diethylnitrosamine. *Lab Invest* (in press).
- 54) K Kawaguchi, M Honda, T Yamashita, Y Shiota and S Kaneko. Differential gene alteration among hepatoma cell lines demonstrated by cDNA microarray-based comparative genomic hybridization. *Biochem Biophys Res Commun*. 329(1): 370-380, 2005.
- 55) M Honda, T Shimazaki, and S Kaneko. La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site (IRES) directed translation. *Gastroenterology*128: 449-462, 2005.
- 56) T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, N Hoshino, and S Kaneko. Genome-wide transcriptome mapping analysis identifies organ-specific gene expression patterns along human chromosomes. *Genomics* 84(5):867-75, 2004.
- 57) K Kaji, S Yoshida, N Nagata, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, Y Kojima, and S Kaneko. An open-label study of administration of EH0202, a health-food additive, to patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 39: 873-878, 2004.
- 58) Y Nakamoto, T Suda, T Momoi and S Kaneko. Different procarcinogenic potentials of lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B. *Cancer Res* 64(9):3326-3333, 2004.
- 59) T Shimakami, M Hijikata, H Luo, Y Y Ma, S Kaneko, K Shimotohno, and S Murakami. Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon. *J Virol* 78(6): 2738-2748, 2004.
- 60) A Daiba, N Inaba, S Ando, N Kajiyama, H Yatsushashi, H Terasaki, A Ito, M Ogasawara, A Abe, J Yoshioka, K Hayashida, S Kaneko, M Kohara, S Ito. A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model. *Biochem Biophys Res Co* 315(4): 1088-1096, 2004.
- 61) U Fuchizaki, H Miyamori, S Kitagawa, and S Kaneko. Radiofrequency ablation for life-threatening ruptured hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 40(2): 354-355, 2004.
- 62) Takamatsu S, Goseki N, nakajima K, Teramoto K, Iwai T, Arii S. Distributing pattern of the bile duct of the caudate lobe on computed tomography with drip infusion cholangiography and its surgical significance. *Hepatogastroenterology*. 51:29-32 (2004)
- 63) Yasuda S, Arii S, Mori A, Imamura M. Hexokinase II and VEGF expression in liver tumors: Correlation with hypoxix-inducible factor-1  $\alpha$  and its significance *J Hepatology* 40:117-123 (2004)
- 64) Kudo A, Kashiwagi S, Kajimura M,

- Yoshimura Y, Uchida K, Arii S, Suematu M. Kupffer cells alter organic anion transport through multidrug resistance protein 2 in the post-cold ischemic rat liver. *Hepatology* 39:1099-1109 (2004)
- 65) Asahina K, Fujimori H, Shimizu-Saito K, Kumashiro Y, Okamura K, Tanaka Y, Teramoto K, Arii S, Teraoka H. Expression of the liver-specific gene *Cyp7a1* reveals hepatic differentiation in embryoid bodies derived from mouse embryonic stem cells. *Gene Cells* 9:1297-1308 (2004)
- 66) Sanada T, Yokoi S, Arii S, Yasui K, Imoto I, Inazawa J. *Skp2* overexpression is a p27(Kip1)-independent predictor of poor prognosis in patients with biliary tract cancers. *Cancer Sci* 95:969-976(2004).
- 67) Takamatsu S, Teramoto K, Kawamura T, Kudo A, Noguchi N, Irie T, Ochiai T, Kumagai J, Koike M, Arii S. Liver metastasis from rectal cancer with prominent intrabiliary duct growth. *Pathol Int* 54:440-445 (2004)
- 68) Kaido T, Arii S, Shiota M, Imamura M. Repeated resection for extrahepatic recurrence after hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma. *J Hep-Bil-Panc Surg* 11:149-152 (2004)
- 69) Arii S. Editorial: Role of vascular endothelial growth factor on the invasive potential of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 41 : 333-335, 2004
- 70) 沖田 極、金子周一、小池和彦、ほか：肝臓研究の新たな展開 肝胆膵 48 (4) : 509-523, 2004
- 71) 山岡義生、沖田 極、小俣政男、ほか：肝臓 - これからの課題 カレントセラピー 22 (5) : 102-108, 2004
- 72) 高見太郎、寺井崇二、沖田 極、ほか：肝細胞癌の病態と診断 Annual Review 消化器 中外医学社、p. 303-307, 2004
- 73) 高見太郎、山崎隆弘、沖田 極、ほか：肝臓から肝臓まで - 肝がん患者のフォローアップと QOL、臨床と研究 81 (8) : 1312-1317, 2004
- 74) Mori S, Yamasaki T, Okita K, et al: Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 39:301-396,2004
- 75) Imai Y, Kasahara A, Okita K, et al: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 39:1069-1077, 2004
- 76) 横山雄一郎、山崎隆弘、沖田 極、ほか：肝細胞癌の治療の進歩 経皮敵治療、特に RFA の有用性について 癌と化学療法 31 (13) : 2105-2109, 2004
- 77) 川口浩太郎、坂井田 功、沖田 極：背景病変と肝発癌—NASH と肝発癌 肝胆膵 48 (4) : 439-446, 2004
- 78) Keiko Takagi, Yoshihiro Watanabe, Yoshifumi Watanabe, Kazunari Mado, Rena Iijima, Mie Shimamura, Kazumitsu Ohmori, Nanao Negishi, Tadatoshi Takayama : Resection of liver metastasis from lung cancer: case report *Nihon University Journal of Medicine* 46(2):85-90, 2004
- 79) Hiroshi Imamura, Norihiko Kokudo, Yasuhiko Sugawara, Keiji Sano, Jun-ichi Kaneko, Tadatoshi Takayama, Masatoshi Makuuchi : Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy *Liver Transplantation* 10(6):771-778, 2004
- 80) T minematsu, E Sugiyama, M Kusama, S Hori, Y Yamada, H Ohtani, Y Sawada, H Sato, T Takayama, Y Sugawara, M Makuuchi, T Iga : Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients *Transplantation Proceedings* 36(5):1506-1511, 2004
- 81) Mitsugu Kochi, Masashi Fujii, Teruo Kaiga,

- Toru Takahashi, Yukie Morishita, Michiyo Kobayashi, Yuichi Kasakura, Tadatoshi Takayama : FLEP chemotherapy for  $\alpha$ -Fetoprotein-producing gastric cancer *Oncology* 66(6):445-449, 2004
- 82) Hideki Karube, Hideki Masuda, Tadatoshi Takayama : Usefulness of bipolar scissors for rectal cancer surgery with autonomic nerve preservation *Hepato-Gastroenterology* 51(58):990-993, 2004
- 83) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. : Surgical approach to liver metastasis with hepatic hilar invasion *Hepato-Gastroenterology* 51(59):1467-1469, 2004
- 84) Karl Sondenaar, Keiichi Kubota, Keiji Sano, Tadatoshi Takayama, Masatoshi Makuuchi : Successful reconstruction of segmental or subsegmental bile ducts after resection of hilar bile ducts: short-and long-term results *Hepato-Gastroenterology* 51(59):1278-1281, 2004
- 85) Naokuni Inami, Hironobu Sato, Kiyoshi Makiyama, Keio Song, Isao Murayama, Tadatoshi Takayama : Phonatory function following esophagectomy for esophageal cancer *Hepato-Gastroenterology* 51(60):1717-1721, 2004
- 86) Li X, Hui AM, Sun L, Hasegawa K, Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Makuuchi M: p16INK4A hypermethylation is associated with hepatitis virus infection, age, and gender in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 10(22):7484-7489, 2004
- 87) Nakayama H, Masuda H, Miyake H, Takayama T, Yokoyama E : Endoscopic prediction of hepatocellular carcinoma by evaluation of bleeding esophageal varices *Digestion* 70(4):233-239, 2004
- 88) Morishita Y, Fujii M, Kasakura Y, Takayama T : Effect of carboxylesterase inhibition on the anti-tumour effects of irinotecan *J Int Med Res* 33(1):84-89, 2005
- 89) Takuichi Oikawa, Hidenori Ojima, Susumu Yamasaki, Tadatoshi Takayama, Setsuo Hirohashi, Michie Sakamoto : Multistep and multicentric development of hepatocellular carcinoma: histological analysis of 980 resected nodules *Journal of Hepatology* 42(2):225-229, 2005
- 90) Ornithine breath test as a method to evaluate functional liver volume : Ornithine breath test as a method to evaluate functional liver volume *J Surg Res.* 124(1):9-13, 2005
- 91) Morishita Y, Sugitani M, Sheikh A, Nemoto N, Fujii M, Takayama T : Collision tumor of the stomach: a rare case of an adenocarcinoma and carcinoid tumor *Arch Pathol Lab Med* 129(3):407-409, 2005
- 92) Aramaki O, Inoue F, Takayama T, Shimazu M, Kitajima M, Ikeda Y, Okumura K, Yagita H, Shirasugi N, Niimi M : Interleukin-10 but not Transforming Growth Factor-beta is Essential for Generation and Suppressor Function of Regulatory Cells Induced by Intratracheal Delivery of Alloantigen Transplantation *79(5):568-576, 2005*
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 (2004.4.9)
- 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 (2004.6.24)
- 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 (2004.6.24)

- 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（2004.6.24）
- 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（2004.6.24）
- 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（2004.6.24）
- 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（2004.6.24）
- 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（2004.6.24）
- 9) 國土典宏、今村 宏、幕内雅敏：肝細胞癌に関するエビデンスの収集と診療ガイドラインについて. 第 59 回日本消化器外科学会総会パネルディスカッション 7（2004.7.21）

Acrobat Reader - [肝癌診療GL サンプル.pdf]

ファイル(F) 編集(E) 文書(O) ツール 表示(V) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

75%


しおり

- 肝癌診療ガイドライン
  - 目次
  - 前文
  - 肝癌診療ガイドライン Rec
  - 肝細胞癌サーベイランス
  - 肝細胞癌治療アルゴリズム
  - 肝癌診療ガイドライン外音
  - 文献検索式
  - 和文索引
  - 欧文索引
- 第1章 予防
  - はじめに
  - 第1節 インターフェロン療法**
  - 第2節 肝庇護療法
- 第2章 診療およびサーベイランス
  - 第1節 サーベイランス
  - 第2節 腫瘍マーカー
  - 第3節 画像診断
- 第3章 手術
  - はじめに
  - 第1節 手術適応・術式
  - 第2節 予後因子
  - 第3節 周術期管理
  - 第4節 補助療法
  - 第5節 肝移植
- 第4章 化学療法
- 第5章 肝動脈(化学)塞栓
- 第6章 経皮的局所療法

第1節 インターフェロン療法 15

## 第1節 インターフェロン療法

**Question** インターフェロン療法は、C型肝炎からの発癌リスクを減少させるか？

**推奨** 代償性C型肝炎患者の発癌予防には、インターフェロンを中心としたウイルス駆除療法が推奨される。(グレードA) 

**[訂正]**  
C型肝炎は、本邦における非細菌性肝がんの主要な原因である。インターフェロン療法がC型肝炎患者からの発癌を減少させるかを検討した。  
[サイエンティフィックステートメント]  
インターフェロン療法は、代償性C型肝炎からの発癌リスクを減少させる。2つのメタアナリシスにおいて代償性C型肝炎患者に対するインターフェロン療法は、有意に発癌リスクを減少させた(LF01928<sup>1</sup> Level 1bにおいて絶対リスク2.7分の1、LF02008<sup>2</sup> Level 1aにおいて絶対リスク10.3%)。  
[脚注]  
肝細胞癌とインターフェロン療法。C型肝炎をキーワードにC型肝炎患者に対する発癌率を検討した15の原著論文と2つのメタアナリシスについてアブストラクトフォームを作成した。この17本中、メタアナリシス2本とインターフェロン単独療法が記述されている10の原著論文を選択した。選択した日本の原著論文のうちランダム化比較試験(RCT)は、LF02008<sup>2</sup> (Level 1b)とLF01928<sup>1</sup> (Level 1b)のみであり、いずれもインターフェロン単独療法。肝細胞癌の発生を抑制するという結果であった。また、LF01928<sup>1</sup> (Level 1a)およびLF02008<sup>2</sup> (Level 1a)のメタアナリシスも同様で、C型肝炎患者に対するインターフェロンによる肝細胞癌予防効果を確認するものであった。  
この予防効果は、ウイルスが駆除された際において顕著に認められている。現在までのところ、インターフェロン+ヘパリンあるいはペグインターフェロン+オシビルドによる肝細胞癌予防効果を論じた論文はないが、より高いウイルス駆除率を達成できる治療がより高い発癌抑制効果を示す可能性があり、将来はインターフェロンを中心としたウイルス駆除療法とした。  
ただし本邦では、代償性C型肝炎に対するインターフェロン療法は、奨励薬以外であることをここに断言しておく。また、これらのスタディは、代償性肝硬変患者を対象に行われており、非代償性肝硬変に対するインターフェロンの安全性については、十分

20/64 209.9 x 297 ミリ

肝癌診療ガイドライン  
アブストラクトフォーム

1. 予防

文献ID	LF02117	採否	除外	情報源	PubMed	情報源ID	10925370
書誌事項	Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, Hayashi N, Yoshihara H, Masuzawa M, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. Int J Cancer 2000; 87 (5): 741-9.						
研究デザイン	6 Cohort Study	エビデンスレベル	Level 2b				
亜分類	(3)対象200人以上、追跡期間5年未満、脱落率10%未満						
目的	C型慢性肝炎・肝硬変患者に対するインターフェロン投与が、肝発癌リスクを減少させるかを検討した。						
研究施設	大阪肝炎研究会。						
研究期間	1980.1～1996.6。						
対象患者	C型慢性肝炎・肝硬変（HBs抗原陰性）。						
症例数	738	脱落率(%)	2.0				
追跡期間	(中央値)	ヶ月 / (平均)	59.7 ±	ヶ月 / (範囲)	～	ヶ月	
介入	インターフェロンα投与594例、非投与144例。						
主要評価項目とそれに用いた統計手法	インターフェロン発癌抑止効果、血清アミノトランスフェラーゼ値、生存率。Cox比例ハザードモデル。						
結果	インターフェロン投与は、C型慢性肝炎・肝硬変患者の発癌リスクを48%に減少させた (P=0.064)。発癌に関与する独立因子は高齢、男性、血小板減少、組織学的病期進展であった。累積生存率は最初の5年間はインターフェロン投与群と非投与群で同等であったが、8年生存率はインターフェロン群97%、非投与群81%になった (p=0.061)。						
結論	インターフェロン治療に奏効したC型慢性肝炎患者では肝細胞癌の発生が有意に少なく、生存期間の延長もみられた。						
コメント							
備考							
作成者	建石良介						

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
國土典宏、幕内雅敏、 高山忠利	肝癌 - 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインについて	クリニカル プラクティ ス	23(9)	862-867	2004
國土典宏、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-」肝癌治療のガイドライン作成	カレントテ ラピー	22(5)	518-522	2004
國土典宏、幕内雅敏	肝癌治療の現状と今後の展開	臨床外科	59(3)	261-265	2004
國土典宏、佐藤彰一、 幕内雅敏	外科切除	消化器病セ ミナー	97	13-24	2004