

2009 25067A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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研究

(H21 ーがん臨床ー 一般 ー 015)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 國土 典宏

平成22 (2010) 年 3月

## 目 次

I. 名簿	2
II. 総括研究報告	
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研究	
研究代表者 國土 典宏	3
<資料>	
Table 1. SURF trial プロトコル作成委員会名簿	9
Table 2. 独立データモニタリング委員会名簿	10
Table 3. SURF trial 参加施設リスト	11
Figure 1. SURF trial 全体像	12
Figure 2. 試験の流れ	13
Figure 3. 日本肝臓学会認定書	14
Figure 4. 患者説明用の資料 (A4ボード)	15
Figure 5. 患者説明用の資料 (ポケットマニュアル)	16
Figure 6. SURF trial ホームページ (トップページ)	17
Figure 7. 紹介医用パンフレット	18
Figure 8. 学術講演会ポスター	19
Figure 9. 一般市民向け講演会ポスター	20
Figure 10. 登録の推移	21
議事録1. 第1回班会議、キックオフミーティング	22
議事録2. 第1回症例検討会	25
議事録3. 第2回班会議	52
議事録4. 第3回班会議	62
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
IV. SURF trial 症例登録票	90

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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研究 SURF trial

◆ 研究代表者	國土 典宏	東京大学肝胆膵外科	教授
◆ 研究分担者	幕内 雅敏	日本赤十字社医療センター肝胆膵外科	院長
	小俣 政男	山梨県	特別顧問
	小池 和彦	東京大学消化器内科	教授
	椎名秀一朗	東京大学消化器内科	講師
	大橋 靖雄	東京大学大学院医学研究科 健康科学・看護学専攻 生物統計学科	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 生物統計学科	准教授
	赤羽 正章	東京大学放射線科	准教授
	長谷川 潔	東京大学肝胆膵外科	講師
	有井 滋樹	東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科	教授
	斎藤 明子	東京女子医科大学消化器病センター	准教授
	高山 忠利	日本大学消化器外科	教授
	小菅 智男	国立がんセンター中央病院肝胆膵外科	副院長
	上本 伸二	京都大学肝胆膵・移植外科	教授
	工藤 正俊	近畿大学消化器内科	教授
	大崎 往夫	大阪赤十字病院第 1 消化器科	部長
	久保 正二	大阪市立大学第 2 外科・心臓血管外科	准教授
	山田 晃正	大阪府立成人病センター消化器外科	副部長
	前原 喜彦	九州大学消化器・総合外科	教授
	山中 若樹	明和病院外科	院長

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研究

研究代表者 國土典宏 (東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科教授)

研究要旨

本研究は Child-Pugh 7 点以下、3 個以下 3cm 以下の初発古典的肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼法の有効性を生存と無再発生存を主評価項目とした無作為化比較試験(RCT)にて検証することを主目的として、構想された。RCT に cohort 研究を組み合わせ、結果の一般化が容易になるようデザインされている。平成 18 年 11 月に東京大学にて研究原案を作成。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、平成 20 年 12 月にプロトコルが確定した。平成 21 年 1 月に東京大学倫理委員会で承認され、同年 4 月 1 日より登録が開始された。平成 22 年 3 月 21 日現在、RCT に 26 例、cohort に 106 例の登録を得た。医師用および患者説明用のツールを作成し、同意取得が容易となるよう、工夫するとともに、積極的に研究グループ内のミーティングを開催し、登録促進に努めた。一般向けにホームページの立ち上げや講演会の開催など、啓蒙活動を行い、試験の周知をはかっている。

A. 研究の背景と目的

日本人の肝癌による死亡数は年々増加し、癌の死因の中では肺、胃、大腸に続いて第 4 位に位置する[1]。また、日本では肝細胞癌(HCC)が原発性肝癌の約 95%を占め、主要な死因の一つといえるが、いまだに統一した治療法は確立されていない。肝切除およびラジオ波焼灼療法(RFA)、エタノール注入法(PEI)を代表とする経皮的局所療法は、短期的には非常に良好な成績を挙げられるようになったものの、長期的にはどちらが優れているかは明らかでない。一般に肝切除は経皮的局所療法に比し、腫瘍細胞を除去する点で優れているが、患者に対する侵襲は大きいとされる。現状では治療法の選択は

各施設の得意不得意に依拠している。

2005 年に腫瘍条件と肝機能条件から治療法を選択する「肝癌診療ガイドライン」[2]が公表され、単発あるいは最大径 3 cm 以内 3 個以下の肝細胞癌に対しては肝切除と RFA を推奨している。しかし、これは日本肝癌研究会の全国追跡調査のデータを用い、肝切除と PEI を比較した結果に基づくものである[3]。また、PEI に対する RFA の優位性が証明された[4]現在、肝切除と RFA の有効性を再検証するべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した 2 つの無作為化比較試験(RCT)の結果[5,6]が報告され、ともに切除と経皮的局所療法は同等という結論で、evidence level は Ib に分類される。しかし、どちらの研究も、症例数が不十分、仮

説が明確でない、RFA から肝切除への一方的かつ異常に高い変更率 (21%) など、デザインや結果に重大な問題があるため、これらの結論をそのまま evidence level の高い知見と捉えるべきではない。また、日本肝癌研究会の全国追跡調査の最新データを用いて、肝切除・RFA・PEI を比較した報告が最近発表され、肝切除が再発で有意に成績が良好という結果だったが、追跡期間が 1 年弱と短く、確定的な結論とは言えない[7]。よって、現時点で肝切除と RFA の有効性を長期成績から検証した研究は皆無である。

以上より、肝切除と RFA の長期成績に基づき有効性を検証することは肝細胞癌診療における最重要課題であり、臨床的意義は極めて大きい。そこで、両者の初回治療としての有効性を十分な症例数を有する RCT にて比較検討することを主たる目的とし、本研究が企画・立案された。

<研究目的> 3 個以下、3 cm 以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7 点以下 (class A と B の一部) の肝機能条件を満たす初発典型的肝細胞癌患者を対象とし、肝切除と RFA の初回治療としての有効性を評価する。

エビデンスに基づく医療を目指しながらも、肝心のエビデンスが不足しているのが現状だが、本研究によって、臨床研究に対する国民の関心と理解を増進させ、今後の Evidence-Based Medicine の推進に寄与すると期待される。

#### <参考文献>

- [1] 厚生労働省 人口動態・保健統計課. 2007 年人口動態調査.
- [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班編:科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年度版. 金原出版. 東京. 2005.

京. 2005.

- [3] Arii S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*. 32:1224-9, 2000.
- [4] Shiina S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 129:122-30, 2005.
- [5] Huang GT, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg*. 242: 36-42, 2005.
- [6] Chen MS, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 243:321-8, 2006.
- [7] Hasegawa K, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 49:589-94, 2008.

## B. 研究方法

本研究は Surgery vs. RFA trial から SURF trial と称しているが、SURF-RCT と肝切除と RFA の有効性を比較する観前向きコホート研究 (SURF-cohort) から構成される。SURF-cohort は SURF-RCT の付随研究として行い、SURF-RCT の対象だが SURF-RCT 参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査する。担当医師は、本試験の対象となりうる患者から SURF-RCT 参加の同意を取得できない場合は、

SURF-cohort への登録の可能性を検討する。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。以下に SURF trial の全体図(Fig.1)を示す。

本研究は以下の条件を満たす患者を対象とする。

- 1) 腹部ダイナミック CT にて典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径 3 cm 以内、3 個以内と診断された患者
- 2) 画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲（門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓）を伴わない患者
- 3) 肝機能が Child-Pugh score 7 点以下に分類される患者
- 4) 当該施設で肝切除と RFA がともに治癒的に施行可能と判断された患者
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳未満である患者

SURF-RCT では上記の条件を満たす初発肝細胞癌症例のうち、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 など)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。症例数は計 600 例とし、試験開始より 3 年間で登録期間とする(Fig.2)。

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。

SURF-RCT の仮説は「3 個以下、3 cm 以内の腫瘍条件と Child-Pugh score 7 点以下の肝機能条件を満たす肝細胞癌において、RFA 群の 3 年無再発生存率を 40%とすると、手術群の 3 年無再発生存率は 50%となり、RFA 群を 10%上回る。また、RFA 群の 5 年生存率を 60~70%とすると、手術群の 5 年生存率は RFA 群を 10%上回る。」であり、これを証明するために必要な症例数は片群 300 例、総数 600 例 ( $\alpha=0.05$ , 検出力 80%、両側検定、登録期間 3 年、合計追跡期間 8 年) と計算された。

### (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」を遵守して本試験を実施する。とくに下記の点に配慮した。

#### 1) 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会（または Institutional Review Board, IRB）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、質問する機会と判断するのに十分な時間を与え、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同意書で得るものとする。

#### 2) 人権への配慮（プライバシーの保護）

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。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、登録割付時に発行される「症例登録番号」と施設内で設定する「被験者識別コード」により被験者を特定し、その秘密保護について配慮する。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

#### 3) 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。肝切除およびRFA固有の合併症のリスクを伴うが、治療関連死亡率はともに1%以下であり、安全性に大きな差はない。また、両試験治療は通常診療でも行われる標準治療であるため、得られる治療効果は同等であり、本試験への参加により、高まる危険や不利益はないと考えられる。

#### 4) プロトコルおよび患者説明文書作成

本研究のプロトコルおよび患者説明文書は「C. 研究の進捗状況と結果」で記したように東京大学での原案作成から確定までに約2年を要している。その間、全国の専門施設の代表者と十分な議論を積み重ね、改訂した。東京大学医学部附属病院内の肝癌Cancer Board

においても、本研究内容につき検討し、承認を得た後、本研究と無関係の6名の委員からなる独立データモニタリング委員会で審査され、承認を受けた。中央倫理審査として東京大学医学系研究科・医学部倫理委員会で本試験の実施について、2009/1/26付で承認を得たほか、各施設においても倫理審査委員会（IRB）で承認されている（70施設）。ほかは申請中である。さらに、日本外科学会、日本肝臓学会(Fig. 3)、日本肝癌研究会の3つの主たる関連学会からも公認を受けた。

### C. 研究の進捗状況と結果

本研究の構想は平成18年11月に始まる。プロトコル原案を平成18年12月に作成、東京大学消化器内科、肝胆膵外科、放射線科と生物統計家のコアメンバー会議で詳細を検討した。さらに、他施設の意見を取り入れるため、肝切除・RFAの両方の経験が豊富な13施設の代表者の協力を募り、平成19年10月18日の第1回検討会以降、合計3回の検討会と、2回のアンケート調査を行い、プロトコル改訂に反映させた（プロトコル作成委員会、Table 1）。独立データモニタリング委員会(Table 2)での承認を経て、平成20年12月にプロトコルが確定し、平成21年1月26日、東京大学倫理委員会承認された。その後、全国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(Table 3)。

平成22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**第1回班会議**およびキックオフミーティング（議事録1）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

施設から順に試験登録が開始されている。

患者からの同意取得を容易にするため、説明用のDVD(約8分)やボード(Fig. 4)を作成した。担当医の利便を考慮し、ポケットマニュアル(Fig. 5)を作成し、各参加施設に配布した。また、SURF trialの啓蒙活動として同年6月9日に東京大学医学部附属病院にて記者発表を行い、新聞その他メディアを通じた広報活動を行った。その結果、読売新聞(平成21年6月18日夕刊)や共同通信社(平成21年6月30日)などの報道機関に取り上げられた。

また、Fig. 6のように試験ホームページを立ち上げ(<http://www.surftrial.jp>)、試験の最新情報が簡単に得られるようにした。各参加施設に患者を紹介する医療機関を対象に、本試験の意義を理解してもらい、登録促進につなげるため、パンフレット(Fig. 7)を作成し、配布した。

さらに、平成21年10月16日には検討会を行い、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(議事録2)には60名超の参加者を得ており、本研究では85施設もの大きな研究グループにもかかわらず、密な連携が取れている。

日本対がん協会の支援を受け、医療関係者および一般市民を対象とした講演会を、それぞれ平成21年10月24日(Fig. 8)、同年11月14日(Fig. 9)に開催した。

平成21年11月17日には**第2回班会議**を東京で開催し、登録数促進に向けて討議した(議事録3)。

平成22年3月9日には次年度からの研究分担者にもご出席頂き、**第3回班会議**を東京で開催し、さらなる登録数促進に向けて、討議した(議事録4)。

## <結果>

現在、本研究は症例登録中である。平成22年3月21日の時点での登録数はRCT26例、コホート106例となった。登録の推移をFig. 10に示した。SURF-cohortの登録が目立つが、ようやく各施設の倫理委員会の承認が進んできた状況で、SURF-RCTへの登録数増加傾向がみられる。

## D. 考察

本試験は構想から3年をへて、ようやく軌道にのったばかりである。RCTの目標の600例にはまだペースは鈍いものの、増加傾向がみられる。各種の啓蒙活動や一種の宣伝活動を介し、迅速な目標の達成を目指したい。

## E. 結論

本研究で得られる結果は肝臓診療ガイドラインに反映させることにより、各施設における治療法の得手不得手によらず、患者にとって真に利益のある治療がどこでも提供されること、すなわちがん治療の均てん化が期待される。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と思われる。肝臓診療で世界をリードす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、今後世界の肝臓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、世界的に見て肝臓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。



## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

上述した2つの講演会のほか、Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表のとおり。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### I. (予定を含む。)

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:本研究のプロトコルの概要はUMIN-CTR(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>)に登録し、公開している。登録IDはSURF-RCT:UMIN000001795、SURF-cohort:UMIN000001796、である

Table 1 SURF trial プロトコル作成委員会 (所属は作成当時のもの、順不同、敬称略)。

幕内雅敏 (日本赤十字医療センター)  
小俣政男、椎名秀一朗、建石良介、金井文彦 (東京大学消化器内科)  
國土典宏、長谷川潔、石沢武彰、進藤潤一 (東京大学肝胆膵外科)  
赤羽正章 (東京大学放射線科)  
大橋靖雄、松山裕 (東京大学生物統計学)  
工藤正俊 (近畿大学消化器内科)  
土師誠二 (近畿大学消化器外科)  
大崎往夫 (大阪赤十字病院消化器科)  
有本明 (大阪赤十字病院肝胆膵外科)  
山中若樹 (明和病院外科)  
奥新浩晃 (姫路赤十字病院内科)  
斎藤明子 (東京女子医科大学消化器センター)  
猪飼伊和夫 (京都大学肝胆膵外科)  
大村卓味 (札幌厚生病院消化器内科)  
石津寛之 (札幌厚生病院消化器外科)  
玉井英幸 (和歌山医科大学消化器内科)  
内山和久 (和歌山医科大学消化器外科)  
山田晃正、玉井知英、今中和穂 (大阪府立成人病センター)  
小菅智男 (国立がんセンター中央病院)  
河田則史、坂口浩樹 (大阪市立大学消化器内科)  
久保正二、竹村茂一 (大阪市立大学肝胆膵外科)  
有井滋樹 (東京医科歯科大学肝胆膵外科)  
前原喜彦、武富紹信 (九州大学消化器外科)  
高山忠利 (日本大学消化器外科)  
田中正俊 (久留米医療センター)  
永野浩昭 (大阪大学消化器外科)  
野浪敏明 (愛知医科大学消化器外科)  
金子周一 (金沢大学肝臓病センター)  
磯田憲夫 (自治医科大学消化器内科)  
中尾昭公 (名古屋大学消化器外科)  
須山正文 (順天堂大学消化器内科)  
森安史典 (東京医科大学消化器内科)

Table 2 独立データモニタリング委員会(全6名、敬称略)

沖田 極 (委員長、肝臓内科医：社会保険病院下関厚生病院院長、山口大学医学部消化器内科 元教授)

岡崎 正敏 (肝臓専門放射線科医：福岡大学医学部放射線科教授)

門田 守人 (肝臓外科医：大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学講座 前教授)

堂囿 俊彦 (医療倫理専門家：静岡大学人文学部准教授)

中山 健夫 (肝臓を専門外とする臨床試験専門家：京都大学大学院医学研究科 健康情報学分野教授)

山口 拓洋 (生物統計家：東京大学医学部附属病院 臨床試験データ管理学講座特任准教授)

Table 3 参加施設リスト (85施設)

2010年3月現在

東京大学医学部附属病院	東京医科歯科大学医学部附属病院
日本赤十字社医療センター	武蔵野赤十字病院
日本大学医学部附属板橋病院	愛媛大学
(医)明和病院	筑波大学附属病院
岩手医科大学	金沢大学
大分大学	東海大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	東海大医学部附属八王子病院
鹿児島大学	岡山大学病院
北里大学病院	NTT東日本関東病院
九州大学	済生会 新潟第二病院
久留米大学医療センター	埼玉県立がんセンター
高知大学医学部附属病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
徳島大学	北九州市立医療センター
兵庫医科大学	大分医療センター
山口大学	三重大学医学部附属病院
和歌山県立医科大学	昭和大学藤が丘病院
岐阜大学医学部附属病院	富山大学附属病院
近畿大学医学部 附属病院	大阪赤十字病院
札幌医科大学附属病院	東京女子医科大学
札幌厚生病院	福岡大学病院
自治医科大学附属病院	愛知医科大学
聖マリアンナ医科大学	横須賀共済病院
大阪府立成人病センター	京都大学
帝京大学医学部附属病院	国立国際医療センター戸山病院
東京医科大学病院	国立病院機構大阪医療センター
山梨大学医学部附属病院	名古屋市立大学病院
国立病院機構千葉医療センター	大阪市立十三市民病院
産業医科大学	久留米大学病院
岐阜市民病院	長崎大学
名古屋大学医学部附属病院	慶應義塾大学
春日部市立病院	東北大学
福岡市民病院	癌研究会附属有明病院
松阪市民病院	関西労災病院
熊本大学	姫路赤十字病院
東邦大学医療センター大森病院	九州がんセンター
防衛医科大学校病院	
千曲中央病院	
信州大学附属病院	
神奈川県立がんセンター	
大阪けいさつ病院	
旭中央病院	
広島大学大学院医歯薬学総合研究科	
大阪大学医学部附属病院	
茨城県立中央病院	
昭和大学病院	
宮崎大学医学部	
聖路加国際病院	
新潟県立新発田病院	
関西医科大学附属滝井病院	
日本医科大学附属病院	

Fig.1

SURF trial 全体像

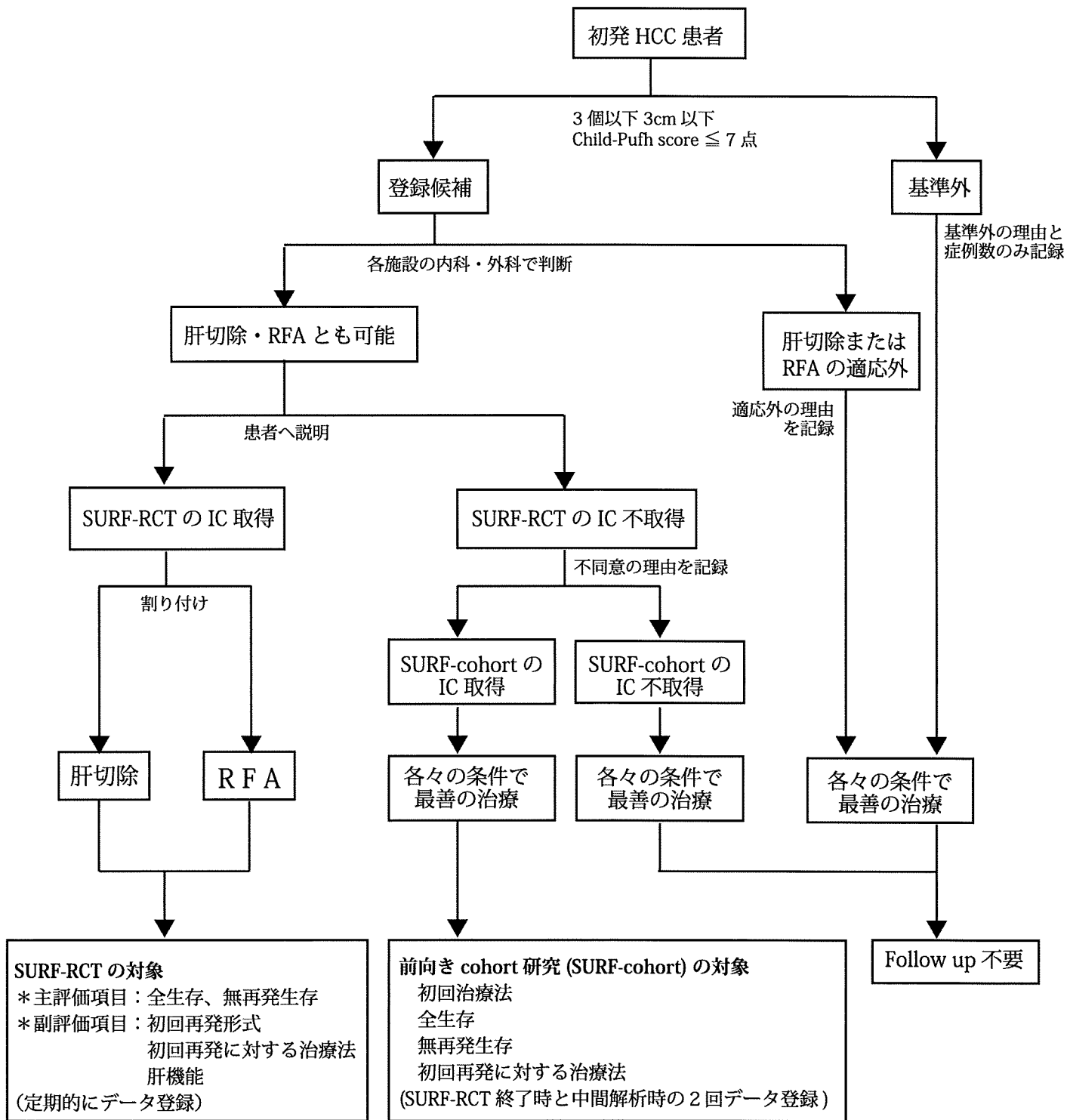
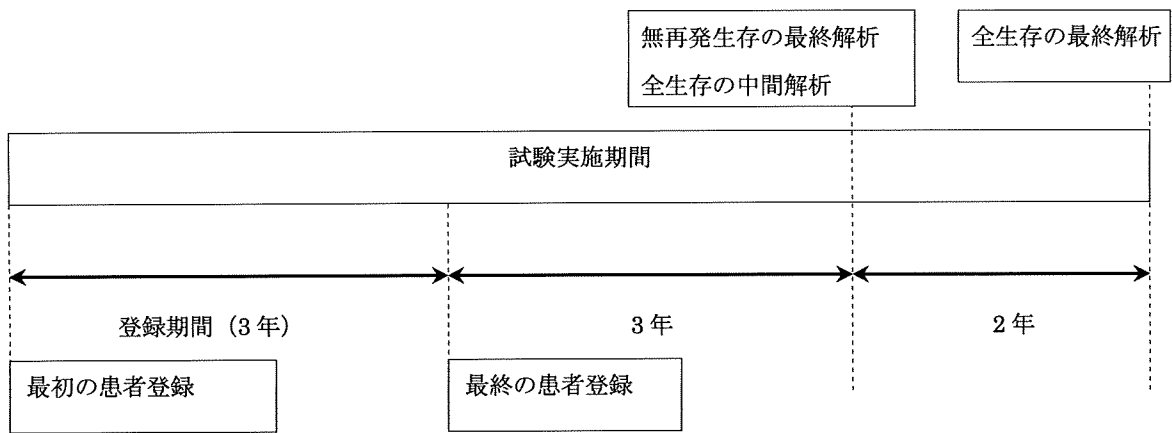


Fig. 2 試験の流れ



平成 21 年 7 月 28 日

東京大学医学部附属病院  
肝・胆・膵外科、人工臓器・移植外科  
国土 典宏 様

社団法人日本肝臓学会  
理事長 井廻 道夫

### 臨床研究の日本肝臓学会認定について

申請のありました下記の臨床研究については、治験支援委員会及び理事会で審議した結果、「日本肝臓学会認定臨床研究」として承認いたします。また、本件については、日本肝臓学会 HP にニュースとして掲載するとともに、当該臨床研究を実施するにあたり「日本肝臓学会認定臨床研究」の名称使用を許可します。

なお、当該臨床研究実施に当たっては『臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全面改正)』を遵守して下さい。

### 記

初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較研究,  
Surgery vs. RFA trial(SURF Trial)

以上

Fig. 4

## 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 (SURF-RCT)

肝がんは日本人のがん死因の第4位を占める疾患であり、その95%は肝細胞癌と呼ばれる腫瘍です。

現在、肝細胞癌の治療法には様々なものが存在していますが、3 cm以下3個以下の初発肝細胞癌に対する最善の治療法は未だ確立されていません。

近年、それぞれの患者さんの条件に応じた適切な治療法を選択することを目的として、科学的根拠に基づいた「肝癌治療アルゴリズム」が提唱されました。肝癌治療アルゴリズムでは、腫瘍が小さくまた個数が少ない場合に最も有効性の高い治療法として

①手術による切除(肝切除術)

②ラジオ波治療 (ラジオ波焼灼療法:RFA)

の2つが推奨されています。これらの治療法には以下のような長所・短所があります。

### 肝切除術

肝臓にできたがんを開腹手術により取り除く治療法です。

**長所** 腫瘍を直接みながら  
確実な切除ができる

**短所** 傷が大きく、回復に  
時間がかかる

### ラジオ波焼灼療法

エコーの画像を頼りに体の外から肝臓へ針を刺し、ラジオ波の熱によってがんを破壊する治療法です。

**長所** 傷が小さく、回復が早い  
**短所** 直接病変をみることは  
できずエコーの画像を  
頼りに治療が行われる

# SURF

Efficacy of Surgery vs. Radio-Frequency ablation (RFA) on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

### SURF-trialとは?

初発の肝細胞がんの患者さんに対する治療法として、手術とラジオ波のどちらがより有効であるのかを比較検証することを目的とする全国規模の臨床試験です。患者さんへは是非以下の点をご説明ください。

SURF-trialに参加している施設は、厳しい施設基準をクリアし、クオリティの高い医療が行われていることを認められた施設のみです(全国約70施設)。したがって、SURF-trialに参加される場合は、手術・ラジオ波いずれの治療を選択されても国内高水準の治療を受けられます。

SURF-trialへの参加に対する特別な謝礼はありませんが、綿密なスケジュールに基づいた治療後のフォローアップを確実に受けることができます。万が一、腫瘍が再発した場合は、早期に適切な治療を受けられるよう体制が整っています。

SURF-trialへの参加は任意であり、いつでも脱退を申し出ることができます。辞退した場合でも通常通りの治療が行われ、診療のクオリティが下がることはありません。

SURF-trialでは初回の治療法のみ手術とラジオ波治療のいずれかがランダムに割り当てられます。したがって自分で初回の治療法を選択することができません。しかし、SURF-trialに参加可能な患者さんは、手術でもラジオ波でもほぼ同等の根治的な治療が可能と予測された方のみであり、受ける治療がいずれであっても高い治療効果が期待できます。また、再発時は主治医と相談の上、任意の治療法を受けることができます。

※ [http://www.surftrial.jp/doctor/g\\_board1.html](http://www.surftrial.jp/doctor/g_board1.html) より  
閲覧可能です。



Fig. 5 参加施設担当医用ポケットマニュアル

### ■ 2.7 スタディカレンダー

担当医師は、以下のスケジュールに従い試験を実施します。

時期	登録時	観察期間												
		登録後1年目～3年目			登録後4年目～試験終了									
許容範囲	登録前30日以内	予定時期の前後2週間以内												
説明・同意取得	○													
患者登録	○													
試験治療の開始		○												
再治療・再発後の治療の調査														
がん転移の調査														
生存率														
重篤な有害事象														
血算検査			○*	○*										
生化学検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
遺伝子検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍マーカー検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肝機能検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
遠隔ダイナミックCT検査			○											
ランダム・随時CT検査														

○: 必須, ▲: 適宜実施, ●: 施行不能の場合(ガドリニウムまたはEOB)ダイナミックMRI検査  
 \* : 観察期間中に経口または静注抗がん剤を使用した場合は、薬剤名および開始日を調査する。  
 \*\* : 試験治療開始以降～試験治療後30日以内に発現した重篤な有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないものを調査する。

**研究代表者: 岡土 典宏**  
 東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科

■ 有書事象の急送報告・通常報告はこちらへご連絡ください。

**SURF 付随事務局: 長谷川 謙**  
 東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科  
 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
 TEL 03-5800-8654 FAX 03-5684-3989  
 E-mail strial@umin.ac.jp

■ 患者登録・データ入力等についてはこちらへご連絡ください。

**データセンター: NPO法人日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)**  
 〒113-0034 東京都文京区湯島1-2-13 5F  
 TEL 03-3254-8029 FAX 03-5298-8536  
 E-mail oncolodc@crsu.org

**1 SURF-trial概要**

SURF-trialは、肝切除とRFA(ラジオ波焼灼療法)の有効性を比較するランダム化比較試験である本研究(SURF-RCT)と、同じく肝切除とRFAの有効性を比較する観察研究の「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前向きコホート研究(SURF-cohort)」から構成されます。SURF-cohortはSURF-RCTの付随研究として行い、SURF-RCTの対象だがSURF-RCT参加への同意が得られなかった患者を対象とし、全生存、再発等について前向きに定期的に調査します。担当医師は、本試験の対象となる患者からSURF-RCT参加の同意を取得できない場合は、SURF-cohortへの登録の可能性を検討します。

**2 SURF-trial全体像**

### ■ 2 SURF-RCT概要

#### ■ 2.1 試験計画

初発典型的肝細胞癌を対象とした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ランダム化並行群間比較試験

20歳以上80歳未満の初発典型的肝細胞癌患者  
 (Child-Pugh 7点以下、3cm以下の肝臓病変)

ランダム化

肝切除(SURF)群 300名

ラジオ波焼灼療法(RFA)群 300名

試験実施期間終了(最終の患者登録から5年)まで経過観察

#### ■ 2.2 評価項目

(1) Primary Endpoints: 全生存, 無再発生存  
 (2) Secondary Endpoints: 治療1年, 3年, 5年後肝機能, 初回再発形式, 初回再発時の肝機能, 初回再発に対する治療法, 重篤な有害事象

#### ■ 2.3 対象

(1) 選択基準  
 指定がない限り、検査および所見は登録前30日以内の結果を用います。  
 1) 肝細胞癌に対して局所的または全身的化学療法、放射線治療などの前治療を受けていない患者  
 ただし、当該病変に対する登録前3ヶ月以内の肝動脈塞栓療法(抗血栓剤投与の有無を問わない)の施行は前治療とみなしません。また、肝炎ウイルスの種類、ウイルス量や罹患者の有無は問いません。  
 2) 腹部ダイナミックCTにて、早期相で高吸収域、後期相で低吸収域に描出される典型的な肝細胞癌の造影所見を示し、かつ最大径3cm以内、3個以内と診断された患者  
 3) 画像上明らかな肝外病変や血管侵襲(門脈・胆管・肝静脈内の腫瘍栓)を伴わない患者  
 4) 肝機能がChild-Pugh score 7点以下に分類される患者  
 5) 当該施設(またはアライнгされた診療科グループ内)で肝切除とRFAがともに治療的に施行可能と判断した患者  
 6) 全身状態(ECOG performance status)が0～2である患者  
 7) 以下に示す主要臓器(骨髄、肝、腎)機能が十分保たれている患者  
 ①白血球数: 2,000/mm<sup>3</sup>以上、かつ10,000/mm<sup>3</sup>以下  
 ②血小板数: 50,000/mm<sup>3</sup>以上  
 ③ヘモグロビン: 8.0g/dL以上  
 ④血清総ビリルビン値: 2.0mg/dL以下  
 ⑤プロトロンビン時間(活性値): 50%以上  
 ⑥血清クレアチニン値: 1.5 mg/dL以下  
 ⑦BUN: 35 mg/dL以下  
 ⑧登録日の年齢が20歳以上、80歳未満の患者  
 9) 本試験参加について患者本人から同意書による同意が得られている患者

#### (2) 除外基準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌)または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する患者  
 ただし、局所治療により治療と判断されるcarcinoma in situ(上皮内)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含まれません。
- 2) 登録前6ヶ月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症と診断された患者
- 3) 間質性肺炎、肺線維症、試験治療の実施が困難と判断される肺気腫のいずれかを合併する患者
- 4) ヨードアレルギーまたは腎機能低下(血清クレアチニン1.5 mg/dL以上)、他の何らかの理由のため、造影CTを施行できない患者
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 7) その他、担当医師が登録には不相当と判断した患者

#### ■ 2.4 併用療法

(1) 併用可能療法  
 初回治療後2週間を経た後に手術・RFA・TAEを行った場合は再発とみなします。肝炎ウイルスのコントロールを目的としたインターフェロン療法や抗ウイルス薬の投与は許容されます。肝逸脱酵素の上昇(ALT 100 IU/L以上)時には、ウルソや強力ミノファージンによる肝成腫療法を行います。


(2) 併用禁止療法  
 有効性評価への影響を除外するため、肝細胞癌の治療、再発抑制を目的とした抗血栓剤投与は原則として行わないものとしますが、禁止とはしません。ただし、担当医師は観察期間中にソラフェニブを含む経口抗がん剤、または静注抗がん剤を使用した場合は、薬剤名および開始日を症例報告書に報告します。

#### ■ 2.5 個々の患者に対する試験のアウトライン

#### ■ 2.6 血液検査項目

血液検査: 白血球数, ヘモグロビン, 血小板数  
 血液生化学検査: アルブミン, AST, ALT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, アルカリホスファターゼ, γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT), 尿素窒素(BUN), クレアチニン  
 凝固系検査: プロトロンビン時間  
 腫瘍マーカー: AFP, PIVKA-II, AFP-L3分画

Fig. 6 SURF trial のホームページ



## 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研究(SURF trial)

### SURF-trialとは？

初発の肝細胞がんの患者さんに対する治療法として、手術とラジオ波のどちらがより有効であるのかを比較検証することを目的とする全国規模の臨床試験です。正式名称を「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼法の有効性に関する多施設共同並行群間無作為化比較研究、Surgery vs. RFA trial (SURF Trial)」といい、日本肝臓学会より、「日本肝臓学会認定臨床研究」として承認されています。

肝がんは日本人のがん死因の第4位を占める疾患であり、その95%は肝細胞癌と呼ばれる腫瘍です。

現在、肝細胞癌の治療法には様々なものが存在していますが、3cm以下3個以下の初発肝細胞癌に対する最善の治療法は未だ確立されていません。近年、それぞれの患者さんの条件に応じた適切な治療法を選択することを目的として、科学的根拠に基づいた「肝癌治療アルゴリズム」が提唱されました。肝癌治療アルゴリズムでは、腫瘍が小さくまた個数が少ない場合に最も有効性の高い治療法として(1)手術による切除(肝切除術)(2)ラジオ波治療(ラジオ波焼灼療法:RFA)の2つが推奨されています。これらの治療法には以下のような長所・短所があります。

#### (1) 肝切除術

肝臓にできたがんを開腹手術により取り除く治療法です。

- 長所 腫瘍を直接みながら確実な切除ができる
- 短所 傷が大きく、回復に時間がかかる

#### (2) ラジオ波焼灼療法

エコーの画像を頼りに体の外から肝臓へ針を刺し、ラジオ波の熱によってがんを破壊する治療法です。

- 長所 傷が小さく、回復が早い
- 短所 直接病変をみることはできずエコーの画像を頼りに治療が行われる

！ SURF trialの詳細内容は、こちらより次のページへお進み下さい。

▶ 医師の方用 ◀      ▶ 一般の方用 ◀

Copyright(C)2009 The University of Tokyo All Right Reserved.

Fig. 7 紹介医用パンフレット

**SURF-RCTの概要**

**目的**

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強固であり、各施設・各診療科により様々な異説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の選択の根拠となるエビデンスを確立することを目的とし、現在最も有力な治療法である肝切除とラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性を、肝機能良好(Child-Pugh score 7点以下)かつ3cm以下、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比較試験にて比較検討する。

**対象**

**選択基準**

- 診断時の年齢が20歳以上、60歳未満の患者
- 肝機能のChild-Pugh score 7点以下に分類される患者
- 腫瘍サイズが最大径にて、早期相で単発性、後期相で転移病巣に描出される典型的な詳細病態の造影所見を示し、かつ最大径3cm以下、3個以内と診断された患者
- 画像上明らかな肝外転移や胆管腫瘍(門脈・胆管・静脈の腫瘍栓)を伴わない患者
- 当該施設の内科および外科の担当医師が、肝切除およびRFAによって治療的に治療が可能と判断した患者
- 肝細胞癌に対して局所的または全身化学療法、放射線治療などの前治療を受けていない患者
- 全身状態(ECOG performance status)が0~2である患者
- 以下に示す主要臓器(腎臓、肝、腎)機能が十分保たれている患者
  - 白血球数 : 2,000/mm<sup>3</sup>以上、かつ10,000/mm<sup>3</sup>以下
  - 血小板数 : 50,000/mm<sup>3</sup>以上
  - ヘモグロビン : 8.0 g/dl以上
  - 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dl以下
  - プロトロンビン時間(活性値) : 50%以上
  - 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dl以下
  - BUN : 35 mg/dl以下

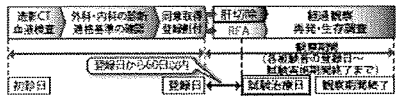
**除外基準**

- 活動性の重積癌(明瞭性重積癌)または無病期間が5年以内の再発性重積癌を有する患者(ただし、局所治療により治療と判断されるcarcinoma in situ(上皮内)または肝臓が同等相位の病変は活動性の重積癌に含めない)
- 登録前6ヶ月以内にかたき治療または不応症例の症と診断された患者
- 臓器性肝炎、肝臓結核、記録治療の実施が困難と判断される肺炎等のいづれかを合併する患者
- コードアルファまたは腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dl以上)のため、造影CTを施行できない患者
- 精神障害または精神症状を合併し、本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 妊娠中または妊娠の可能性のある患者

**実施方法**

参加施設の外来に紹介された患者は血液検査・造影CTを受け、選別条件に合格すると判断された症例に対し、試験の説明が行なわれる。このうち同意による同意を得られた症例を対象に無作為に2群(手術群、RFA群)に割り付け、割り付けた初回治療を同施設(または診療グループ)でそれぞれ施行する。

治療は同一の方法(採血、造影CT)にて最低5年間経過観察を行う。目標症例数は計300例、計600例とし、試験開始より3年間を登録期間とする。



**SURF-trial事務局**

東京大学大学院医学系研究科肝胆腸胃外科  
 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
 Tel 03-5800-8654 Fax 03-5684-3889  
 e-mail surtrial@u-tmin.ac.jp



Efficacy of SURGery vs. Radio-Frequency ablation (RFA) on primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial

ご紹介くださる先生方へ

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研究 (SURF-trial)

※ [http://www.surftrial.jp/img/d\\_manual.pdf](http://www.surftrial.jp/img/d_manual.pdf) よりダウンロード可能です。

Fig. 8 SURF trial 記念講演会ポスター（医療関係者対象）

# SURF trial 記念 肝癌学術講演会

平成21年10月24日(土) 14:30-17:05

共催：財団法人 日本対がん協会  
東京大学本郷キャンパス構内  
医学部教育研究ビル 14F  
東京大学鉄門記念講堂  
(東京都文京区本郷 7-3-1)

司会  
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 教授  
国土 典宏



1. 開会挨拶  
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 教授 国土 典宏
2. 肝炎からの発癌について  
東京大学大学院医学系研究科生態防御感染症学 准教授 四柳 宏
3. RFA の最前線（治療の実際と成績）  
東京女子医科大学消化器病センター消化器内科 准教授 斎藤 明子
4. 外科治療の最前線（肝切除と移植）  
東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授 有井 滋樹
5. ガイドラインからみた肝癌治療法の選択について  
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 教授 国土 典宏
6. SURF trial について  
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科 准教授 長谷川 潔
7. SURF trial の実践（東京大学での取り組み）  
東京大学医学部附属病院消化器内科 講師 椎名 秀一朗
8. 閉会の辞  
日本赤十字社医療センター 院長 幕内 雅敏



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 (SURF-RCT)

お問合せ事務局：SURF-trial事務局 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
TEL: 03-5800-8654 FAX: 03-5684-3989 E-mail: strial\_t@umin.ac.jp

Efficacy of Surgery vs. Radio-Frequency ablation (RFA) on  
primary hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical trial