平成 22 年度　第 1 回 SURF trial（國土班）班会議　議事録

■日時：2010 年 6 月 8 日（火）　15:00－16:30

■会場：日本外科学会事務局　会議室

■出席者（敬称略：順不同）

研究代表者：東京大学肝胆膵外科　國土典宏

研究分担者：

日本赤十字社医療センター	幕内　雅敏	
山梨県立中央病院	望月　仁	（小俣政男　代理）
東京大学消化器内科	建石　良介	（小池和彦、椎名秀一朗　代理）
東京大学放射線科	赤羽　正章	
東京大学肝胆膵外科	長谷川　潔	
東京女子医科大学消化器センター	斎藤　明子	
日本大学消化器外科	中山　壽之	（高山忠利　代理）
国立がんセンター中央病院肝胆膵外科	小菅　智男	
京都大学肝胆膵・移植外科	田浦康二朗	（上本伸二　代理）
近畿大学消化器内科	上嶋　一臣	（工藤正俊　代理）
大阪市立大学肝胆膵外科	久保　正二	
大阪府立成人病センター消化器外科	山田　晃正	
九州大学消化器・総合外科	武冨　紹信	（前原喜彦　代理）
明和病院外科	山中　若樹	
東邦大学消化器センター外科	土屋　勝	（金子弘真　代理）
東邦大学消化器センター内科	住野　泰清	
	高橋　政義	
筑波大学消化器外科	高橋　一広	（大河内信弘　代理）
筑波大学消化器内科	福田　邦明	
信州大学外科	小林　聡	（宮川眞一　代理）
信州大学内科学第 2	一條　哲也	（田中栄司　代理）
大阪市立大学肝胆膵内科	岩井　秀司	（河田則文　代理）
徳島大学消化器・移植外科	島田　光生	
徳島大学消化器内科	玉木　克佳	（竹中英喬　代理）
産業医科大学第一外科	山口　幸二	
熊本大学消化器外科	別府　透	（馬場秀夫　代理）
熊本大学消化器内科	田中　基彦	（佐々木裕　代理）

■欠席者　(代理出席者は除く)

東京大学生物統計科	大橋　靖雄
東京大学生物統計科	松山　裕
東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科	有井　滋樹
大阪赤十字病院第１消化器科	大﨑　往夫
金沢大学消化器・乳腺外科	太田　哲生
金沢大学内科	金子　周一
九州大学病態制御内科（第３内科)	古藤　和浩
産業医科大学第三内科	原田　大
岐阜市民病院外科	足立　尊仁
岐阜市民病院内科	西垣　洋一

■陪席者

東京大学肝胆膵外科　井上　陽介

東京大学肝胆膵外科　宮田　陽一

日本臨床研究支援ユニット　早瀬　茂

日本臨床研究支援ユニット　相田　麗

■研究代表者挨拶

國土：SURF trial 本年度第一回会議。症例登録をいかに進めるか。

現段階 RCT４５例、cohort 症例１５８症例。参加８６施設中、RCT 登録は２２施設(25%)、コホート登録は４６施設(53%)。

長谷川：現在８６施設参加している(倫理委員会を通っているものは７２施設)。

<<前半>>

① 進捗状況報告

(長谷川)：３ｃｍ、３個以下の初発の HCC が対象。昨年より現時点で 45 症例。目標は 600 例。前回より１施設増え、現在８６施設。コホート 158 例。前回班会議で京都大学田浦先生からのご質問に対する回答として、現時点でデータセンターにデータ入力のあったコホート登録 50 症例の内訳は、肝切除 10 件、RFA40 件、だった。158 例全体の内訳は不明だが、おおまかな傾向を示すと考えている。

國土：コホートは順調に症例がたまりつつある。RFA が多い施設はやはり RFA 症例が多くコホートに登録されている。

長谷川：RCT 登録例は４月、５月と、順調に増加してきている(7 例/月程度)。もう少しペースを

上げていきたい。１０例/月程度は必要。

コホート登録いただいた施設は全体の 53%にたっし、登録数は徐々に増えてきている。

RCT 登録のあった施設数は順調に増えてきたが、最近少し頭打ちになっている印象。

これからも新たに RCT の症例登録をしていただける施設を増やしていくことが課題。

② 現段階での問題点

RCT の登録数をいかに増やしていくかが最大の問題点。

(1) 宣伝する

コールセンターの設置、マスコミの利用、SURF trial を講演会で宣伝、などが考えられる。

患者団体への働きかけも前回班会議で検討されたが、女子医大の斎藤先生のご紹介から東京肝臓友の会に働きかけ→内諾を得た。１１月２７日１３時より、市民向け講演会を大手町サンスカイルームにおいて開催予定。

日本臨床外科学会会期中（１１月２２日１７時より）医師向け講演会をパシフィコ横浜において開催予定。

コールセンター　→NPO 日本臨床研究支援ユニット内の既存システムを利用する方向で準備している。マニュアル案をすでに作成し、→現在校正作業中。

学会ホームページでのバナーの作成。リンクを貼る。→各施設に依頼メールを送り、一部ですでにご対応いただいた。他の施設でもお願いしたい。

マスコミ、インターネット関係　→週刊文春(5 月)に記事が掲載された。「この取材を受けるか、迷ったが、原稿を事前に見せてもらえること、一度他の取材で知己を得た記者だったこと、から、今回はおうけした。」(國土研究代表者)

医師向けの啓蒙　→英文レター。Hepatology Research に accept され、8 月に掲載予定。

(2) 施設での倫理委員会の承認促進

前回の班会議から 2 施設増えた。72 施設であれば、年間 3 例で目標達成できる。

(3) 参加施設の更なる勧誘

参加施設のない都道府県もある。また内科、外科がそろって参加が望ましい。

認知度が上がっているならば、一度 reject された施設でも、再勧誘も試してみる価値あるだろう。

熊本大学消化器外科別府先生より質問あり：既に同大内科とそろって、SURF 参加しているが、他施設の内科と追加でペアリング参加は可能か?　→可能であると事務局より回答。

SURF trial 症例検討会。7 月 9 日、大阪で行われる日本肝癌研究会の会場を 1 室お借りして、第 2 回症例検討会を開く予定。

(4) 登録促進(remind)

登録状況の報告、スライドの使用　→ホームページ上で各種資料を down load することが出来るようにした。

各施設、各月の登録状況が閲覧できる。

(5) インセンティブ

RCT の登録をいただいた施設から研究分担者を増員する予定。

<<後半>>　各施設での進捗状況の報告

(1)　東大消化器内科　建石先生

登録候補者を検討する症例数が増えれば、登録数も増えていくと思われる。

紹介よりも外来 follow 中の新規症例の方が登録されやすい印象がある。

(2)　熊本消化器内科　田中先生

RCT ではなかなか同意を得られない。→内科治療に流れやすい。

市民公開講座での講演により患者さんの認知度を上げていく。

(3)　熊本大学消化器外科　別府先生

RFA をやっている施設ともタイアップしていく必要がある。

外来時より仮登録していく。TACE 後 3 カ月以内であれば登録可能。肝切除も 3 カ月以内であれば可能　→周知されていない可能性がある。

放射線科のレポートにて SURF 登録可能かどうかのコメントを頂くことも促進に繋がるのではないか。

(4)　産業医科第一外科　山口先生

内科症例とのタイアップがやはり必要。登録候補症例が漏れないようにする必要がある。

(5)　徳島大学内科　玉木先生

紹介症例も他院にて治療歴があることが多い。

また患者さんも内科治療に流れやすい。

初発の HCC に対して、近医への認知度を上げる。

(6)　徳島大学外科　島田先生

肝炎の会の方に周知することが重要と思われる。

(7)　大阪市立大学内科　岩井先生

参加してから 3 カ月。RCT1 例、コホート 1 例。SURF を満たす患者さんを全例拾い上げられていない。

(8)　大阪市立大学外科　久保先生

SURF trial の進行具合について、外来担当者に常時、報告出来るようにする。常時 trial を喚起出来るようにする。放射線科 Dr もメーリングリストに載せてみる。

(9)　信州大学内科　一條先生

follow 例からの HCC 初発例が減ってきている。前医からの紹介で治療内容に指定がある(内科への紹介なら RFA に限定されていたりする)。　→RCT の説明がしづらい。

紹介元の先生への PR が重要。

(10)　信州大学外科　小林先生

県内の関連病院を含めて宣伝していく。

(11)　筑波大学消化器内科　福田先生

茨城県の研究会でも宣伝活動していく。

(12)　筑波大学外科　高橋先生

症例数が少ない。患者さんが先入観を持っている。　→他人に治療法を選択されることに抵抗がある。　→外来主治医に治療法を選択してもらいたがっている。　→RCT の重要性をもう少し、

患者さんへ説明する。

(13) 東邦大学内科　高橋先生

患者さんはRCTに抵抗がある。初発でも条件が合わず、適応外であったりする。

(14) 東邦大学外科　土屋先生

施設にどれだけPRできるかにかかっている。

(15) 明和病院　山中先生

施設での症例数を増やすにはkeep remindが重要。定期的にダイレクトメールを送り、啓蒙する。一施設での外科、内科での住み分けがあるのなら、他施設との共同研究も可。

(16) 九州大学外科　武富先生

外科は治療法をすでに説明された患者が受診する傾向が強く、受け身な印象。外科治療目的で外科へ紹介されている患者さんへRCTの説明は難しい。

(17) 大阪府立成人医療センター　山田先生

RCTのICをする患者さん自体が少ない。　→3cm以下、3個以下のcriteriaを満たす患者さんは他施設にて治療されている。肝胆膵外科高度技能医認定施設獲得のため、他施設からの紹介症例が少ない。

(18) 近畿大学消化器内科　上嶋先生

さかのぼって去年まではコホート登録も可能。

(19) 京都大学外科　田浦先生

登録criteriaを満たす症例が少ない。逆に登録可能症例はhigh volume施設には集まってこない。→周囲の施設での倫理委員会を通すことが難しいのではないか。

(20) 国立がんセンター中央病院外科　小菅先生

RCTの重要性を患者さんへ説明することは難しい。患者さんへのメリットを説明することが難しい。　→follow upが綿密になる。

(21) 日本大学外科　中山先生

市中病院からの紹介は治療歴があることが多い。→やはりremindが重要。メーリングリストのほかに掲示板を設ければ、referenceもできる。

(22) 東大放射線科　赤羽先生

SURF対象となる症例のレポートにはSURF登録対象となることを記載してみる。

(23) 山梨県立中央病院内科　望月先生

山梨県ではHCC死亡例が高い。→肝胆膵疾患は内科管理→登録症例を増やせる。

(24) 東京女子医大内科　斎藤先生

RCTを増やしていくのはやはり難しい。市中病院へのremindのためにもメーリングリストは有用と思われる。

(25) 日本臨床研究支援ユニット　相田さん

コホート登録は後付けでも可能。　→登録時の初療日の記載欄がない。

(26) 日赤医療センター　幕内先生

RCTの説明は簡潔にしたほうがよいようだ。説明の仕方にも工夫が必要である。

平成22年度第2回SURF trial（國土班）班会議　議事録

■日時：2010年12月14日（火）　15:00-16:30
■会場：日本外科学会事務局　会議室
■出席者（敬称略・順不同）
研究代表者：東京大学肝胆膵外科　國土典宏
研究分担者：

日本赤十字社医療センター	幕内　雅敏	
東京大学消化器内科	椎名秀一朗	
東京大学肝胆膵外科	長谷川　潔	
東京女子医科大学消化器センター	斎藤　明子	
日本大学消化器外科	中山　壽之	（高山忠利　代理）
国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科	小菅　智男**	
京都大学肝胆膵・移植外科	田浦康二朗	（上本伸二　代理）
近畿大学消化器内科	上嶋　一臣	（工藤正俊　代理）
大阪赤十字病院第１消化器科	恵荘　裕嗣	（大﨑往夫　代理）
大阪市立大学肝胆膵外科	久保　正二	
大阪府立成人病センター消化器外科	山田　晃正	
九州大学消化器・総合外科	武冨　紹信	（前原喜彦　代理）
明和病院外科	山中　若樹	
東邦大学大森病院消化器センター外科	石井　淳	（金子弘真　代理）
東邦大学大森病院消化器センター内科	住野　泰清	高橋　政義
筑波大学消化器内科	福田　邦明	
信州大学外科	小林　聡	（宮川眞一　代理）
信州大学内科学第２	一條　哲也	（田中栄司　代理）
金沢大学内科	山下　竜也	（金子周一　代理）
徳島大学消化器・移植外科	宇都宮　徹	（島田光生　代理）
徳島大学消化器内科	友成　哲	（竹中英喬　代理）
熊本大学消化器外科	別府　透	（馬場秀夫　代理）
熊本大学消化器内科	田中　基彦	（佐々木裕　代理）
岐阜市民病院外科	足立　尊仁	
岐阜市民病院内科	林　秀樹	（西垣洋一　代理）
大分大学第一外科	岩下　幸雄	

■欠席者

山梨県	小俣　政男
東京大学消化器内科	小池　和彦、建石　良介
東京大学生物統計学科	大橋　靖雄、松山　裕
東京大学放射線科	赤羽　正章
東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科	有井　滋樹

筑波大学消化器外科　大河内信弘
大阪市立大学肝胆膵内科　河田　則文
金沢大学消化器・乳腺外科　太田　哲生
産業医科大学第１外科　山口　幸二
産業医科大学第３内科　原田　大
九州大学病態制御内科（第３内科）　古藤　和浩

■陪席者
東京大学肝胆膵外科　池田　真美、進藤　潤一
日本臨床研究支援ユニット　早瀬　茂、相田　麗、会田嘉奈子

■研究代表者挨拶
國土：SURF trial 本年度第２回会議。前回に引き続き症例数増加のためにどうすればよいかを中心に議論を行いたい。

■進捗状況報告
長谷川：Study の概要に関しては今回は説明を割愛する。2010 年 12 月 12 日現在、RCT 67 例、cohort 250 例である。目標 600 例に対して現状は依然 1 割強という状況である。
参加施設は前回班会議以降 8 施設が加わり、現在 94 施設に参加頂いている。
登録の内訳は RCT 67 例中、最も多いのが大分大学で 8 例、東大は 6 例という状況である。
Cohort は現在 250 例。RCT・Cohort が 1:4 くらいの比率での登録が続いている。RCT 登録数は月 10 例が目標ではあるが、直近 3 カ月は 2-3 例という状況が続いている。

國土：中国での先行 study は 90;90、台湾は 37:37。まだ台湾のレベルまでも達していない。
コホートは順調であるが内訳は RFA の方が多いと予想される。なんとか 600 にとどくようにご協力をお願いしたい。

長谷川：症例数増加のための方策として軸に考えているのは、①宣伝と勧誘、②定期的なミーティングによる remind、③インセンティブである。まず①に関し、前回の班会議以降に行ったこととして、肝臓友の会に協賛を打診し 11 月 27 日に市民公開講座を開いた。相当数の参加人数があった。
また Hepatology Research に Letter として投稿を行った。海外にもこの trial の存在を積極的に発信していきたいと考えている。
②に関しては、まず認知度が上がってきた今、再勧誘を行い、参加施設のさらなる増加を図っている。本日の時点で 94 施設。73 施設で倫理委員会承認済みである。7 月 9 日、肝癌研究会の会場で症例検討会を行い、講演会については 11 月 22 日に臨床外科学会の会期中に医師向けの講演会、11 月 27 日に対がん協会と肝臓友の会の後援で市民向けの講演会を開催。いずれも盛況を得た。地方の他の講演会でも SURF の PR をしていただいているとのご報告を受けている。

國土：昨年は医師向け講演会の参加者が少なかったが、今年は両方とも盛況を得た。

長谷川；定期的な remind については前回から変わらず。登録状況をホームページで公開している。講演会のスライドや議事録、登録用紙などはすべてホームページからダウンロード可能であるのでご活用頂きたい。③のインセンティブについては、研究分担者として加わってもらうという形で出すこととしている。昨年は３８名の先生に研究分担者をお願いした。RCT に２例以上登録してもらった施設からさらに６名にご依頼して次年度は４４名に増員。継続申請する予定である。

國土：ここまでで質問・意見は？

会場：意見・質問なし。

長谷川：次に今回初めてのこととして Authorship に関する提案を事務局から行いたいと思う。基本的に RCT の登録上位施設を対象としたい。英文原著論文、学会発表（海外・国内）、その他付随研究と色々な報告の形があるが、まず順調にいった場合、５年後にやってくる再発に関する RCT の第１報は登録数１位の施設に。８年後の全生存に関する RCT の報告は第２位の登録数の施設に書いてもらうこととしたいがどうか？

会場：異議なし

長谷川：今年度の報告書について。今年は研究分担者の先生方にもある程度作成をお願いしたい。各施設の取り組み、実際の症例の内訳について簡単で構わない。詳細については追ってご連絡することとしたい。

会場：異議なし

長谷川：今後の予定について。来年度の科研費申請、今年の報告書をまず行う。次回の症例検討会は肝癌研究会あたりを考えている。第３回の班会議は来年の２月 22 日（火）を予定している。場所・時間は今回と同じである。

■特別講演①　　大分大学第一外科　岩下幸雄　先生

（質疑応答）
明和病院　山中：医療者側の士気の高さを感じる。患者に説明を行う際にどういう説明をすればよいのかコツを聞きたい。私はどちらがいいのか分からないという説明から始めるが、RFA は低侵襲という説明をすると、大部分は RFA を希望する。先生方の説明にはどんな魂が入っているのか？

岩下：RCT の患者説明はやはり難しいが、RCT を強調するような話はあまりしない。内科の先生がビデオも見せてある程度お話した上で外科へ回してくれるので、うちに来るときは外科の話を聞きにくるだけである。大体「困ったな」という顔でくることが多い。ただ、外科にも安心感をもってもらわないと SURF に参加してもらうのが難しいと思うので、安心感を与えるのがまずは重要だと思う。

山中：RFA と肝切除を同じように説明していくと RFA の方に行ってしまわないか？何かコツがないと難しい。

國土：内科の先生に説明いただくのが大きいのかなという気がする。低侵襲というのは大きな流れであるので。

九州大学　武富：合同カンファレンスの詳細は？

岩下：合同カンファレンスには実際には当院に紹介された全例がかかるわけではない、またカンファレンスで SURF の適応を決定しているわけではなく、内科・外科の風通しを良くする役割の方が大きい。

熊本大学　別府：何例に説明してこのくらいの結果が得られているのか？

岩下：Cohort にまわったのが１１例なので、２０人くらいに説明して８人登録という結果である。

■特別講演②　　筑波大学消化器内科　福田邦明　先生

■各施設の現況報告

岐阜市民病院　林：RCT2 例登録。肝疾患カンファを週１回行い新規の症例は必ず検討している。

岐阜市民病院　足立：内科とのコンタクトを重視している。

熊本大学　田中：毎週外科と合同カンファを行っている。

熊本大学　別府：施設として窓口が１つなのでやりやすいというのはある。RFA と切除で差がないと言ってしまうとどうしてもＲＦＡになってしまう。腹腔鏡のオプションを提示すべきと思う。

九州大学　武富：まだ RCT 1 例。

徳島大学　友成：進行した状態で紹介される症例が多いのでなかなか入らない。

徳島大学　宇都宮：どうしても外科にくるのは3ｃｍに近い。説明は外科の方が負担は大きいが成績はおそらく若干いいですよという説明でおこなっている。

金沢大学　山下：ＲＣＴ６例。特別なことはしていない。手術も含めてきちんと精査をしましょう。と説明する。ＲＣＴに入らなくてもかならずコホートに入るシステムにしている。東京大学にＦＡＸを送って決めてもらう手もありますよという説明も有効かと。

信州大学　一條：６月の会議の後１例。計２例。EOB-MRI を撮ってしまうと治療適応にならないと判断されてしまっているのが多いのではないか。適応に入っている症例も少ないと思う。

信州大学　小林：魂込めて頑張りたい。

東邦大学　住野：患者が少ないのは同じ。高齢化で基準から外れているのもある。RCT 1 例、コホート 1 例。うちは腹腔鏡を積極的にやっているので外科になってもメリットがある。あまり流れを丁寧に説明しすぎると実験される感が否めないようだ。

東邦大学　石井：前回から少し追加があったが、地域密着なのでＩＣがとりやすい感はある。

明和病院　山中：もうすこし説明を時間をかけてしつこくやらないといけないと思った。

大阪府立成人病センター　山田：昨年１０月に倫理委員会を通った。スクリーニングをしてみると 70 人の初診患者がいて３分の２が腫瘍・肝機能でおちる。内科の不可が１０例、外科の不可が２例、喘息、高齢などで駄目だった症例を除きＩＣができたのが６例。このうち４例がコホートに入っている。残り１例が RCT

拒否でコホート、もう１例が RCT の説明中。

大阪赤十字病院　恵荘：この前 RCT　３例、コホート２０数例。うちの特徴が内科入院で全例 angio CT を行うことでそれを見て説明する。そのままＲＦＡして帰りたいというのがどうしても多い。

近畿大学　上嶋：ここ数カ月滞っている。

京都大学　田浦：ＲＣＴなし。コホート２例。２例は両方とも初診が外科。内科ともっとコンタクトをとらないといけない。

がんセンター　小菅：やっぱり患者のメリットがあるか？が大事。同等の成績というとやはり難しい。この条件にはいったら SURF ですよと説明できた方が分かりやすいし説得しやすい。

日本大学　中山：肝切除多いが２例のみ。適格がいるようだが初めから切除という患者が多い。紹介元の先生方への啓蒙が大事だろう。

女子医大　斎藤：今月ＲＣＴ１人。入ってくれたのは自分が昔からずっとみていた患者さん。紹介されてきた患者さんはどうしても RFA 目的が多い。

日赤医療センター　幕内：RCT の説明は簡潔にしている。基準に満たない紹介患者が多い。

國土：引き続き各施設のお力添えをお願いしたい。

平成 22 年度第 3 回 SURF trial（國土班）班会議　議事録

■日時：2011 年 2 月 22 日（火）　15:00-16:30

■会場：日本外科学会事務局　会議室

■出席者（敬称略・順不同）

研究代表者：東京大学肝胆膵外科　國土典宏

研究分担者：

日本赤十字社医療センター	高本　健史	（幕内　雅敏　代理）
山梨県立中央病院	望月　仁	（小俣　政男　代理）
東京大学消化器内科	建石　良介	（小池　和彦、椎名秀一朗　代理）
東京大学肝胆膵外科	長谷川　潔	
東京大学放射線科	赤羽　正章	
東京大学生物統計学科	松山　裕	
東京女子医科大学消化器センター	斎藤　明子	
近畿大学消化器内科	上嶋　一臣	（工藤正俊　代理）
大阪赤十字病院第 1 消化器科	恵荘　裕嗣、　犬塚　義	（大崎往夫　代理）
大阪市立大学第 2 外科・心臓血管外科	久保　正二	
大阪府立成人病センター消化器外科	山田　晃正	
九州大学消化器・総合外科	武冨　紹信	（前原喜彦　代理）
東邦大学消化器センター外科	前田　徹也	（金子弘真　代理）
東邦大学消化器センター内科	住野　泰清、　高橋　政義	
筑波大学消化器外科	高橋　一広	（大河内信弘　代理）
筑波大学消化器内科	福田　邦明	
信州大学外科	小林　聡	（宮川眞一　代理）
信州大学内科学第 2	一條　哲也	（田中栄司　代理）
金沢大学内科	山下　竜也	（金子周一　代理）
大阪市立大学肝胆膵内科	岩井　秀司	（河田則文　代理）
徳島大学消化器・移植外科	森根　裕二	（島田光生　代理）
徳島大学消化器内科	原田　利枝	（竹中英番　代理）
熊本大学消化器外科	別府　透	（馬場秀夫　代理）
熊本大学消化器内科	田中　基彦	（佐々木裕　代理）
産業医科大学第一外科	山口　幸二	
岐阜市民病院外科	足立　尊仁	
岐阜市民病院内科	林　秀樹	（西垣洋一　代理）
大分大学外科学第 1 講座	岩下　幸雄	（北野正剛　代理）
大分大学消化器内科	清家　正隆	
神奈川県立がんセンター消化器外科	森永聡一郎	
武蔵野赤十字病院消化器科	土谷　薫	
武蔵野赤十字病院外科	高松　督	

研究協力者：

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科　　　小菅　智男

■欠席者

東京大学生物統計学科　　　大橋　靖雄

東京医科歯科大学肝胆膵・総合外科　　　有井　滋樹

日本大学消化器外科　　　高山　忠利

京都大学肝胆膵・移植外科　　　上本　伸二

明和病院外科　　　山中　若樹

九州大学第３内科　　　古藤　和浩

金沢大学消化器・乳腺外科　　　太田　哲生

産業医科大学第３内科　　　原田　大

神奈川県立がんセンター消化器内科　　　大川　伸一

■陪席者

東京大学肝胆膵外科　　　進藤　潤一、宮田　陽一

日本臨床研究支援ユニット　　　早瀬　茂、相田　麗、会田嘉奈子

■研究代表者挨拶

國土：SURF trial 本年度第３回会議。前回の班会議の後から少し症例登録数が増えている傾向にある。進捗状況をご報告し、ディスカッションしたい。

■進捗状況報告

長谷川：Study の概要については前回同様、説明を割愛する。参加施設は前回 94 施設であったものが、2 施設増えて現在 96 施設となっている。RCT の登録数は 2011 年 2 月 22 日現在 85 例。コホートは 281 例となっている。登録数の推移について月別にみるとばらつきはあるが、12 月, 1 月は登録数がこれまでよりも多く、月 8 例ずつ入っている。このペースを続けたい。

國土：前回班会議の後、少し登録数が増えた印象がある。予想通りではあるがコホートの方が数は多い。先日、厚生労働省で研究の中間報告を行った。内科・外科が緊密に連絡をとりあって RCT に取り組んでいる点、またコホートという案を併施している点について御評価頂いた。

長谷川：最近 SURF と似たようなテーマを扱った海外からの報告が２編、major な雑誌に掲載されたのでご報告したい。まず、Annals of Surgery に掲載された、中国からの RCT の報告を取り上げる。

対象としているのは「Child A or B、ICG-R15<20%、HBV 関連、Milan 基準内」の症例である。腫瘍条件、肝機能条件ともに SURF より少し広い集団を対象としている。この study の Primary endpoint は OS で、手術の 5 年生存率 60%, RFA 40%という仮説の下、20%の差を見だす優越性試験としてデザインされている。片群 115 例である。驚くべきことは 2003 年 3 月~2005 年 1 月という短期間で症例登録が完遂されているということである。また 1 施設で行われた study でもある。結果は 5 年生存率で肝切除 63%, RFA 42%と仮説とほぼ

同様の結果が得られており、5年無再発生存では肝切除51%, RFA 29%ということで、いずれも有意な差があった。

一見きれいな結果に見えるが、よくよく見ていくと、いくつか問題点も指摘できる。まずbaseline characterをみるとsolitary tumor size (おそらくmaximum sizeを意味している)に群間で偏りが見られる。これは本来ならば均等になるはずであるが、なぜか手術群の方が腫瘍径が大きい。割り付けはblocking/stratificationという方法が用いられているが、前層別因子の記載がない。また生存曲線をみると、RFA群で治療直後にOSが落ち過ぎで、これは再発による癌死というより、治療関連死が多く含まれていることが想像され、通常の感覚からいえば明らかにおかしい。これはそもそも対象集団がMilan基準ということで腫瘍径が大きい症例が入っているということや、RFAの技術レベルの問題などが理由として考えられるが、治療早期にOSが大きく落ちているのはやはりおかしな結果であり、その意味でも日本でSURFを継続する意義は大きいものと思われる。

國土：これは四川省の成都の1施設の研究。年間の肝癌の手術症例が2,000例もある施設からの報告。内容はさておきこの数でやられるとやはり何とも言いようがない。気になる点としては、腫瘍の場所によらずRFAの適応を考えている点が挙げられる。外科の成績に文句はないが、RFAを施行しているわが国の内科医の先生方からみると問題点は大きいのかもしれない。

松山：割り付け方法について。Blocking/stratificationはよく用いられる方法。ただし、前層別因子を書いていない。よく読んでみると"envelope"と書いてあるので、封筒法を使ってrandomizeしているようである。「医師に封筒を渡した」と書いている。データーセンターにより、中央でデータ管理する近年のRCTからみるとレベルは低いかもしれない。

建石：切除マージンについて、2cm vs. 1cmの比較を行ったRCTの報告が香港から出たが、日本のガイドラインには取り入れられなかったことがある。また、TACE+RFA vs. TACE単独を比較したRCTの報告が中国から出され、いったんJAMAに掲載されたが、よくよく調べたらfakeということが判明し、削除されたということもあった。この報告もRCT登録が中国のレジストリーで行われており、信頼性に問題があるかもしれない。

國土：台湾のRCT(PEI vs. 切除)が38 vs. 38、中国のRCT(RFA vs.切除)が90 vs. 90 、今回が115 vs. 115。類似先行研究の症例数が増えている。なんとかSURFを完遂したい。

長谷川：では次にHepatologyに出たもう一本の論文について取り上げる。対象は2cm未満単発のHCC症例で　OSがendpointである。Markovモデルを用いてRCTをシミュレーションし、①手術単独の場合、②RFA後局所再発したものに手術を追加した場合、③RFA単独の場合、の3つの治療成績を予測した研究である。結論は②は①にほぼ匹敵するということのようだ。

松山：Markovモデルはこういった治療の成績を比較する分野ではほとんど使われてこなかった手法。薬剤の経済性をみるような研究ではよく用いられるシミュレーション実験である。このモデルはFigure 1のように治療の流れや予後をいくつかの段階に分類して組み立てる。そもそも結果が妥当であるかどうかはこのモデルがあっているかどうかによる。確率を過去の文献からとってきて1万人ずつ3群でシミュレーションして

いるようだ。ある患者さんが次の段階に推移するのは前のファクターに依存するという仮定が入ったモデルで、15年間フォローするとこのようなパーセンテージでここに集まるというシミュレーションを行っている「実験」である。結果的には図2をみると手術単独とRFA後に手術はほぼ同じということが「予想される」ということに過ぎない。治療法の比較にはRCTをやればよいし、ダメでも普通はコホート研究をすればよいのであって、レベルとしては全然ダメ。こういう研究がHepatologyに載ってしまったようだ。

國土：この報告は2cm以下の肝癌ということで対象も全然違うので、動じずSURFを進めていきたい。他論文の批判はこれくらいにして討議にうつる。

■討議事項

長谷川：今回の討議事項について。

＊宣伝活動

まずSURFの宣伝であるが、本年度事務局の方では本年度10以上の講演会でSURF　trialを紹介した。他の分担研究者の先生にも宣伝は積極的にお願いしており、相当数の講演会でご紹介をいただいているようである。また明和病院の山中先生の方では、紹介医への返事にSURFのことを付け加えて、御紹介いただいているとうかがっている。

＊各施設での登録促進

参加施設については前回から＋2施設で、RCT新規登録を頂いた施設も＋2施設であった。倫理委員会は前々回班会議の時点で69施設(80%)で認可。現在は96施設中76施設 (79%)で通ったとの報告を受けている。引き続きご協力をお願いしたい。

症例検討会について、今年は7月できれば肝癌研究会のあたりを考えている。講演会については秋に市民向け、医師向けに昨年も行った。今年も行いたいと考える。定期的なremindについては登録状況の報告とHPでの情報公開を今後も続ける。HPには会議、報告会で使用したスライドのファイルを添付しているので、適宜講演会などに適宜ご利用頂きたい。パスワードについては事務局へお問い合わせを。

＊研究分担者増員

インセンティブに関しては依然難しい状況だが、来年度はRCT登録いただいた施設から新たに6名の先生方に研究分担者を依頼し、合計44名になった。正式に継続採用となった場合、4月に研究グループメンバーを再申請するが、登録状況を見て、さらに追加で分担研究者をお願いするかもしれない。

＊Authorship

Authorshipについては前回の確認となるが、症例数に応じて各施設でいろいろな型式を分担して発表するということで考えたい。再発に関する第1報、生存に関する最終報告についてはSURF-RCTの上位施設を対象としたい。本研究はコホートを含めて貴重なデータが多い、付随研究についても適宜班会議での承認を得た上で行いたい。

＊今年度の報告書

今年度の報告書については各施設の取り組みと、症例の内訳を各施設の先生方に報告頂きたい。
未提出の施設の先生方にはご協力をお願いしたい。報告書について現時点でのデータ集計結果をお示しする。

スクリーニングデータ受信状況 30 施設総数 1,064 症例で、RCT が 10 症例、コホートが 34 症例。スクリーニング症例のうち 4%が対象となっている計算になる。RCT の IC 取得率は 23%。これはまずまずの結果と思われる。また、コホートの内訳についてみてみると、登録数 280 症例のうち初回治療報告書回収数が 145 症例、その中で実施治療方法は肝切除が 52 症例、RFA92 症例、その他 1 症例ということであった。

＊今後の予定
・今年度の報告書（今月中に早めにお願いします）
・来年度の厚生省科研費の諸手続き（4 月より）
・平成 23 年度第 1 回班会議　(4-5 月を予定)
・第 3 回症例検討会（7 月を予定）
・講演会（市民向け、医師向け、10-11 月を予定）

國土：討議事項に関して質問、コメントは？

会場：特になし。

國土：SURF trial 希望で外来初診された方が先日いた。Trial 自体だいぶ浸透してきたと感じる。科研費が来年度通るかどうかはまだ未定であるが、予定の 3 年ということで、まずは 3 年頑張りたい。Trial 自体、本格的に動き出しているのは、実質は一昨年の秋からであり、倫理委員会を通っていないところもまだあるということで、今後もご協力をお願いしたい。

＊厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針適合性調査」について
長谷川：今回大分大学にて調査があったということで岩下先生から情報提供をいただきたい。

岩下：具体的に行ったことは、まず書類の準備。これは臨床研究の計画に関する資料、プロトコール、同意書、説明書などを審査用に準備した。また臨床研究コーディネーターがいるか、手順書があるか、といったことが審査項目としてあったので SURF の事務局に問い合わせた。昨日実際に神戸から 3 名の調査員が来て、10 時から 15 時まで質問された。病院全体としてきちんとした倫理委員会があるかということがメインの調査のようであった。あくまで調査であって審査ではないとのことである。質問されたこととしては、まず、有害事象時の補償として保険にはいったらどうかと言われたが、SURF については保険診療で行われる実際の治療なのでその必要はないという認識となっている旨を伝えた。また同意書はどのように保管されているか、個人情報の保護は？など質問を受けた。
　今回なぜ大分大学が対象となったかというと、全国には治験中核病院というのがあり、今回 10 施設とりあげられ、そのうち大分大学が偶然当たったということである。そして調査の対象として SURF trial が取り上げられたということである。

小菅：国立がん研究センター中央病院にも調査が来た。どうやら倫理指針を各施設が遵守してやっているかということを見極めるための調査のようだ。次年度もあるかもしれない。

＊各施設より進捗状況報告

國土：最後に各施設より進捗状況を簡単に報告願います。

日赤医療センター　高本：うちはまだわずか3例の登録にとどまっている。登録がすすまない1つの理由は、手術を、ラジオ波をとして紹介される患者が大半であるためで、地元の開業医に啓蒙をはかるよう努力している。

國土：　紹介医へのPRは重要だと思う。報告書にパンフレットを付けるという山中先生のアイディアはよいと思った。

山梨県立中央病院　望月：　まだコホート1例のみでその後増えていない。もうちょっと積極的にやりたい。

東大消化器内科　建石：　紹介されてくる施設にはだいぶ浸透してきたと思う。

東大放射線科　赤羽：　徐々に症例も増えているようで喜ばしい。

女子医大　斎藤：　今後は山中先生のやり方をならってみたい。うちもなかなか進まないので広報活動をがんばってやらせていただきたい。

がんセンター　小菅：それなりに評価はされていると思うが、せめて中国の症例数には追い付きたい。

近畿大学　上嶋：　症例登録が滞っており、頑張りたい。

大阪赤十字病院　恵荘：　うちでは本年度145例の初発症例があり、うち41例が適応。内科・外科両方できるのが36例。このうち23例がRCT、コホートのどちらかに入った。来年はもれのないようにしたい。

大阪市立大学　久保：報告書を作成しながらチェックして気づいたのは、外科は初診が多いが、内科は肝炎からのフォローの患者が多く、そのまま内科で治療したいという患者が多い。登録数の増加にはそうした背景も考えて対策を練らないといけないかもしれない。先日、長谷川先生にメールをしたが、RFAができないと判断された症例が結構あって、施設間の適応のばらつきがだいぶあるのではないかと思った。外科は全国どこでもほとんど変わらないと思うが。

大阪府立成人病センター　山田：問題点は久保先生がおっしゃったように、RCTがいけそうなのに外科・内科どちらかが治療困難という理由で落ちる症例が比較的多く、内科の適応も狭くなってきている気もする。症例検討会では内科の先生同士で、こういうのはRFAできるのでは？などといったディスカッションも必要かもしれないと思う。症例について、集計してみると今年度は適応が10例あり、コホートに全部入れられたはずなのだが、3例とりこぼしがあった。これは受け持ちがレジデントで、スタッフクラスはわかっていても、そこまでこのtrialが浸透してなかったのが問題。

九州大学　武冨：まだなかなか進んでいない。本人が納得しても、家族が拒否というパターンが2例あった。

東邦大学　前田：内科との合同カンファ、開業医との連携をもう少し進めたい。

東邦大学　高橋：症例登録に努力したい。

筑波大学　高橋：　早い段階で3例入ったが、その後は滞っている。適応症例はあるが、RCTになかなか入らない。コホートはとりこぼしのないようにしたい。

筑波大学　福田：　初発HCCが45例あったが、内科に来た症例のうちSURF基準内であったのは3例しかいなかった。なかなか治療しごろの患者がいないのがうちの現状。

信州大学　小林：　昨年末の班会議から状況は変わらない。内科の先生と緊密に連携。HPを新しくしたのでそこにバナーを貼りたいと思う。

信州大学　一條：その後追加がないが、外科との連絡はよくとれているので、努力したい。

金沢大学　山下：　Anigo CTをやって境界病変が見えてくると適応が限られてしまう。

さきほど紹介されたRCT論文の成都の病院は金沢大学と交流があり、実際に行ったことがあるが、4,000床の病院で症例がけた外れに多い。中国ではエコーを技師がやるのでRFAをどうやって外科医がやったの

か不明。誰がエコーガイド下にRFAをしたのか？そういう点でもこの報告は問題かもしれない。

大阪市立大学　岩井：報告書を作成した際にSURFの漏れにも気づき、来年は漏れのないようにしたい。

徳島大学　森根：　努力したい。島田教授の伝言「3.1cmでも入れるつもりで頑張りたい。」

徳島大学　原田：　内科の方は紹介されるのが進行癌が多く登録が伸びないが、症例を慎重にスクリーニングしたい。

産業医科大学　山口：　初発72例、SURF 27例適格。内科・外科治療OKが7例あった。ただし家族の同意が得られず、コホートに5例入った（RFA 3例、手術2例）。HPにバナー広告を載せた。

熊本大学　別府：　3cm3個以下を待つのではなく集めようということで、熊本肝癌研究会というので外科・内科双方の立場から肝癌の話をした。SURFそのものを知らない人が一定数いた。RFAしか対応できないが、という問い合わせもあったが、ペアリングという方法がある。このスタンスで宣伝を続けたい。

熊本大学　田中：　例年40-60例の初発HCCがあり、昨年は85例。ただし高度進行が多く、基準内が8例しかいなかった。とりこぼしのないようにしたい。

岐阜市民病院　足立：内科とあわせてRCT 2例、コホート2例。今年コホート1例入れた。

医師会の先生方に知ってもらって症例を集めようということで考えているのは、岐阜県の連携パスというのが始まるので、SURFの説明をさせてもらい周知に努力したい。

岐阜市民病院　林：前回より1例登録。コホートであった。魂をこめてムンテラする。なかなかRCTが入らない。院内に発生しているHCCについてはスクリーニングしている。啓蒙活動を進めたい。

大分大学　岩下：前回話したように、内科からの紹介が多く、外科からは2例のまま。ただし登録は増えていて、5例目の手術がもうすぐある。

大分大学　清家：　結構症例は増えた。大学でのラジオ波件数は前年の倍になった。関連病院とあわせて100例くらいの紹介がある。その中からSURF症例を選択している。さらに症例を増やしていきたい。

神奈川県立がんセンター　森永：　うちは内科と外科のコミュニケーションが緊密。とりこぼしはほとんどないと思うが、基準となる症例は治療の手ごろ感があるので、周囲の病院でやってしまってうちに入ってこないという問題もある。開業の先生に啓蒙したい。

武蔵野赤十字病院　高松：　基本的に初発はほとんど内科にいくので、内科からの併診という形がうちのメインだが症例数増加に貢献したい。

武蔵野赤十字病院　土屋：　RCTのRFA群の治療をしてみた感想として、患者さん自身も内科・外科の両方の話がきけて納得して治療を受けていたことが挙げられる。長くみている患者さんは同意が得られやすい気がする。

データセンター　早川さん：　症例達成まで支援していきたいと思います。

國土：　最後に発言のある方は？

会場：　特になし

國土：　来年度もぜひよろしくお願い致します。

2010年7月9日　第2回SURF trial 症例検討会
於　大阪国際会議場　(日本肝癌研究会 第6会場)
司会：東京大学肝胆膵外科　國土典宏
　　　近畿大学消化器内科　工藤正俊先生

症例提示：東京大学・消化器内科　建石良介 先生
　　　　　九州大学外科　武富紹信 先生
　　　　　徳島大学外科　宇都宮徹 先生

討論者：熊本大学・外科　別府透 先生
　　　　帝京大学・内科　高森頼雪 先生
　　　　金沢大学・内科　山下竜也 先生

<以下敬称略＞

1．SURF進捗状況について　　SURF trial 事務局　東京大学肝胆膵外科　長谷川潔

2010年7月8日現在、RCTの登録数は47例 cohortは147例です。RCT完遂までは553例。今のペースであると月 10件の登録がないと厳しい状況にはありますので引き続き各施設のご協力を頂ければと思います。参加施設は現時点で86施設あり、RCTには現在22施設から登録頂いています。施設数で割れば年間1施設3例が目標というところになります。IC取得等、なかなか難しい面もあるかと思いますが、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

※インセンティブに関して（國土）

２年目の厚生労働科学研究費につきまして先日採択の連絡を頂いておりますので、昨年と同様、症例登録頂いた施設の先生に共同研究者となって頂く形で、分担研究費を配分するという形をとらせて頂きたいと思います。

→厚労省科研費の継続申請を提出する12月の時点で検討いたします。今年度の新規研究分担者の先生には昨年12月の時点でお願いしております。来年度も同様の予定です（事務局注）。

2．SURF第1回症例検討会(2009年10月)より　　東京大学肝胆膵外科　進藤潤一

昨年の症例検討会での主な討議事項と現時点でのコンセンサスについて簡単にご報告致します。症例の選択基準としては、皆様ご承知の通り、dynamic CTにて classical patternを呈する3cm以下、3個以下の初発肝細胞癌で、画像上明らかな肝外病変や脈管侵襲がなく、Child-Pugh 7点以下の症例となります。前提条件として、当該施設において肝切除、RFAともに根治的に治療が可能であると判断されること。前治療歴がなく治療に耐えうる全身状態であることが求められます。これらを踏まえた上で、2009年の症例検討会において話題に上がった事項について確認を行います。

【2009年症例検討会でのコンセンサス】

①適格条件の判断に関して

<u>1）Child-Pugh scoreの算定に関する注意事項</u>

腹水・脳症の既往のある症例、またはそれらに対する治療薬剤の投与を行っている症例に関しては＋1点を

加算して score を算定する。

2）造影所見の異なる複数の腫瘍が存在する場合、どのようにカウントすべきか？

プロトコールの規定に従い、dynamic CT にて classical pattern を呈する病変のみをカウントの対象とし、それ以外の造影パターンを呈する結節はカウントしない。

3）dynamic CT で見えない病変が他の診断モダリティーで明らかとなった場合、どのように扱うべきか？

適格・不適格の判断は原則、dynamic CT にて classical pattern を呈する結節のサイズと個数で判断し、その情報を解析対象とする。追加検査で新たな病変が見つかった場合でも症例を除外することはせず、intention-to-treat (ITT)の原則に則り、そのまま解析対象として扱う。新規病変の治療については各施設の裁量に委ね、特に規定はしない。

4）治療中に新たな病変が見つかった場合はどのようにすべきか？

術中エコー等で新たな病変が見つかった場合でも当該施設の基準で治療を行う、trial から外すことはしない。

5）画像で indeterminate な結節を生検し HCC と診断された場合はカウントするのか？

カウントすべき腫瘍については dynamic CT で classical pattern を呈する結節に限る。したがって、それ以外の結節が組織学的に HCC であると診断された場合においてもカウントはしない。治療は各施設の裁量に委ねる。

6）根治性の面で問題と考えられる症例はどのように扱うべきか？

適格症例は「当該施設」で肝切除、RFA ともに「根治的」に治療可能と判断されることである。3cm, 3 個以下という規定は症例の前提となる腫瘍条件でありこれを満たす症例をすべて治療するということではない。腫瘍のサイズや位置、脈管などとの関係、検査値等により、肝切除、RFA のいずれかにおいて根治的な治療が難しいと当該施設で判断する場合には、trial の対象から外れることとなる。

②治療の方法に関して

1）腹腔鏡アプローチは選択しうるか？

割り付け後の治療法の変更は原則不可であるが、治療手段が同じであればアプローチの方法は問わない。肝切除であれば根治的に治療可能であれば開腹・腹腔鏡下切除いずれも可能。RFA も経皮的、腹腔鏡下、胸腔鏡下アプローチのいずれも認める。

2）腫瘍表面と周囲をマイクロ波で焼灼した後に、深部をラジオ波で焼くという治療は容認されるか？

RFA が主たる治療法と考えられるため、TAE 併用の RFA と同様、容認する。

3）L3 分画などで悪性度が高く、再発のリスクが高いと予想される症例をどのように扱うか？

L3 の値で RFA の適応を決める施設においては登録前に L3 の値を確認してもらう（当該施設で治療可能かどうかの判断の一環と考える）。登録・割り付け後に L3 高値が判明し RFA では治療できないという状況が生じた場合については、切除または他の治療への変更を許容する。ただし ITT の原則に基づき、解析の際には RFA 群として扱う。

Q. 術前の検査を一通りやって基準に合うものを入れると思っていたが、造影 CT をやってその後の検査で結節数が増えてしまったものは具体的にどう扱えばよいのか？（別府）

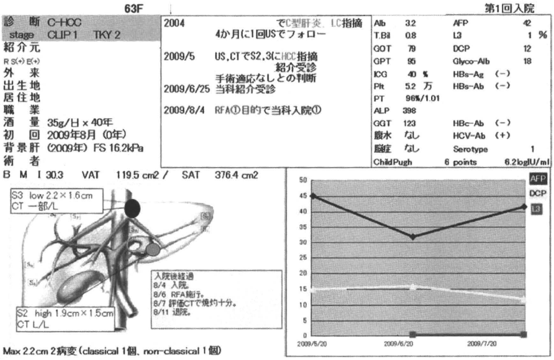
A. 基本的には造影ＣＴで classical pattern を呈する結節のサイズと個数で入れるか入れないかを決めるが、別の検査で結節が増えてしまった場合でも、増えてしまった結節が手術でもラジオ波でも治療可能であるならばＣＴ所見に基づいて登録可能と判断してよい（國土）。

３．症例提示

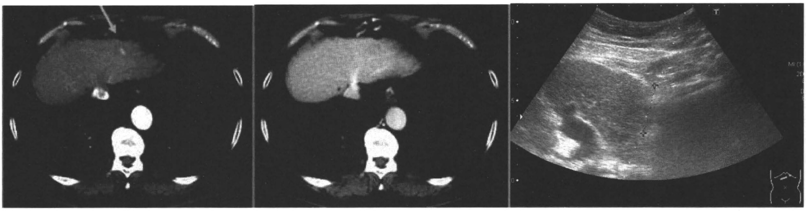
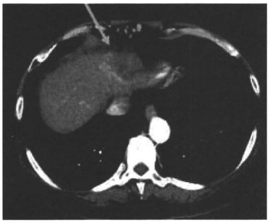
症例提示①：東京大学消化器内科　建石良介 先生

症例１　63 歳女性、C-LC, HCC

同意されなかったのでコホートに入ったが、RCT にエントリー可能であろうと思われた症例。



＜治療前画像＞



＜治療後 CT＞