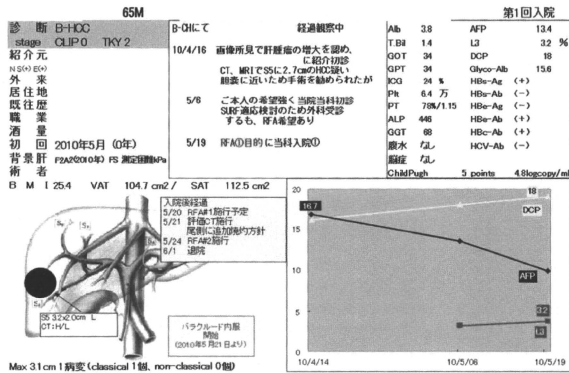


コメント

- ・ late phase で少し大きめに見えたがそれはサイズのにはよろしいですか？（別府）
- ・最終的には2.2cm でしたので、治療の際はそれを参考に焼いています（建石）。
- ・腫瘍全体ではなく一部が染まって classical pattern というのであればその結節は対象となると考えてよろしいですか？（別府）
- ・よろしいとおもいます（建石）。

症例 2 65 男性、B-LC, HCC の方。

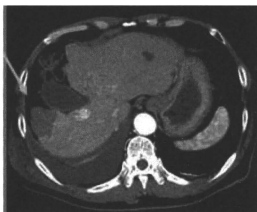
肝表に CT 上 2.8cm の classical HCC。外科・内科で検討して登録は問題ないと判断された症例。結果的には本人の希望でコホートに入った。US では 3cm 超えて見えるが Entry 基準は CT でのサイズとなっているので問題ないと判断した。



<治療前画像>



<治療後 CT>



コメント

- ・サイズは CT での計測が原則でよろしいですか？（工藤）
- ・CT での計測になります（國土）。
- ・気になったのはサイズのことですが、CT での計測ということでしたらよろしいと思います。私たちの施設では肝表にありますので腹腔鏡下に焼くと思います。
- ・計測は late phase の抜きの部分で計測ということではよろしいですか？（工藤）
- ・どちらかといえばそれよりよいが、一部濃染しているようなケースでは総合判断となる。原則としては被膜の内側で計測する（東京大学放射線科・赤羽正章先生）。
- ・被膜が厚い場合は？（工藤）
- ・その場合は少し被膜にはいる形で測っているかもしれないが、明文化は難しいので基本的には内側で計測する（赤羽）。

症例提示②：九州大学外科 武富紹信先生

症例 1 DCP が高くてどうしようかという症例。

71 歳男性、C-LC, HCC

S8/4 に 2cm 大の classical の結節。S6 には low-low の pattern を示す 2cm 大の結節。

Angio では S6 は染まらない。CTA/P では S8/4 の結節はきれいに染まるが S6 は染まらない。

ICG-R15 10.8%, Child A(5)だが DCP だけが 515 と高い。

問題点は DCP 高値で、やはり再発が心配なので手術で切除するというにしました。組織学的には vp1 が指摘された。こういう症例をどうするか？

<症例概要>

症例：71歳、男性

診断：C型肝硬変、肝細胞癌（cT2N0M0, Stage II）

病歴：2002年慢性C型肝炎を指摘された。

2005年 peg-IFN療法（48週）施行したが、non-SVR

2009年 肝腫瘍を指摘され、当院紹介入院となる。

現症：肝性なし、黄疸なし、腹水なし

検査所見：

WBC 6710/μl, Hb 13.2 g/dl, Plt 15.3万/μl,

T.Bil 0.9 mg/dl, D. Bil 0.2 mg/dl, AST 23 IU/L, ALT 22 IU/L,

ALP 314 IU/L, γ-GTP 14 U/L, NH3 23 μg/dl,

TP 8.0 g/dl, Alb 4.5 g/dl, BUN 18 mg/dl, Cr 0.98 mg/dl,

PT 106% ICGR-15 15.8%

Child-Pugh A (5)

AFP 5.3 ng/ml, AFP-L3 <0.5%, PIVKA-II 516 mAU/ml

HCV-RNA 7.8 IcgIU/ml, HCV type Genotype 1

<腹部超音波所見>

S8/4

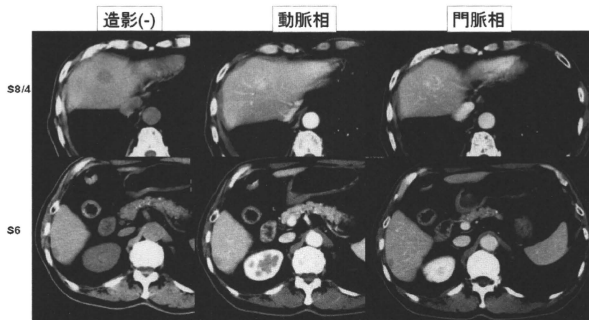
S6



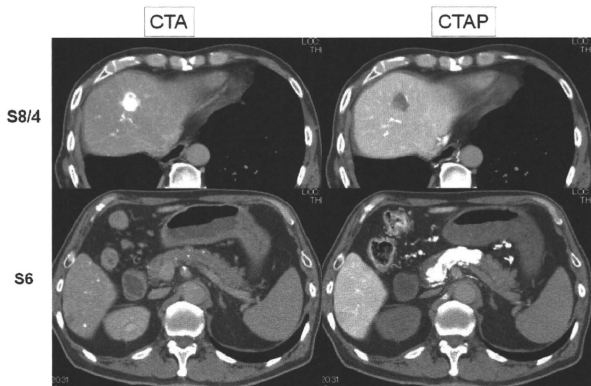
2.0cm hyperechoic nodule

1.5cm mosaic pattern

<造影 CT 所見>



<血管造影下 CT 所見>



コメント

- ・DCP が陽性で脈管侵襲のリスクがあるので根治性の点で難しいのではないかと考えた症例ですね？討論者の先生方の施設ではどのように判断されるか？（工藤）
- ・内科の立場から言うとうような症例でも治療はしていますのできちんと治療できると思います。各施設の基準に合わせるしかないかと。（山下）
- ・TACE を併用する？（工藤）
- ・2.5cm を超えた場合は TACE を先行します（山下）。
- ・外科的には切除が望ましいと考えるかも（別府）。
- ・腫瘍マーカーは参考にはするが判断基準にはしていない。2cm だと被膜外浸潤を考慮して多めのマージンを取って焼くと思う（大阪赤十字病院消化器科・大崎往夫先生）。
- ・S6 の病変についてはカウントするのか？（高森）
- ・classical ではないのでしません（武富）
- ・造影超音波で被膜外浸潤があつてということなら外科に回したいと思うかもしれない（武蔵野赤十字病院

消化器内科・泉並木先生)。

- ・ こういう症例こそどちらが有効なのか知りたいところなのでSURFでみるべきと思う (武富)。
- ・ 工藤先生は? どう思われますか? (國土)
- ・ RFA で十分マージンとれば大丈夫だと思う (工藤)。
- ・ 腫瘍マーカーで治療を変える施設はどのくらいありますか? (國土)
- ・ (挙手) 1 / 4 くらい

症例提示③: 徳島大学外科 宇都宮徹 先生

登録状況 RCT 2 例, cohort 5 例。ほとんどが Child-Pugh 5 点。

腫瘍因子などで登録ができなかった症例を提示。

SURF trial 登録状況 ～徳島大学病院～

	年齢/性	Child-Pugh分類	腫瘍径(cm)	腫瘍個数
RCT				
Case 1*	74 / F	5点 (A)	1.6	1
Case 2	67 / M	5点 (A)	2.4	1
Cohort				
Case 1	77 / M	5点 (A)	1.7	2
Case 2	72 / F	6点 (A)	2.1	1
Case 3	57 / M	5点 (A)	2.0	1
Case 4	55 / F	5点 (A)	3.0	1
Case 5	66 / M	5点 (A)	2.0	1

*Case 1 以外は全て肝切除術

症例 1 60代女性 C-CH

UP に近い部分に腫瘍があり、P2 の根部に接している。

腹水・脳症なし。Alb 4.3, T.Bil 0.7, L3 分画が 43% と高い。

< 症例概要 >

- 主 訴: なし
- 現病歴: C型慢性肝炎に対して2004年からIFN治療を開始したが血小板減少で中止。
2009年5月 CTにて肝S2に肝腫瘍を認め、当科紹介受診となる。
- 既往歴: 22才 子宮外妊娠手術
- 生活歴: ビール 350mL/日
- 現 症: 黄疸 (+)、腹水 (-)、脳症 (-)
- 血 算: WBC: 4,500, Hb: 13.9 g/dl, PLT: 14.5万
- 生化学: TP: 8.0g/dl, Alb: 4.3 g/dl, T-Bil: 0.6 mg/dl
AST: 59 U/L, ALT: 60 U/L, ICG R15: 10.3%
- 凝固系: PT: 111.9%, HPT: 101.9%
- 腫瘍マーカー:
AFP: 22 ng/ml, AFP-L3: 43%, PIVKA: 50 mAU/ml
- 肝炎ウイルス:
HBsAg (-), HBeAb (-), HBeAb (-)
HCVAb (+), HCV-RNA 1,890 KIU/ml

Child-Pugh 5点 (A) Liver Damage A

< 造影 CT 所見 >

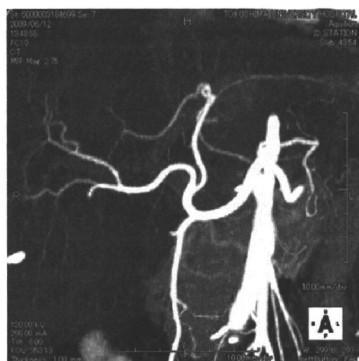
CT所見(動脈相)



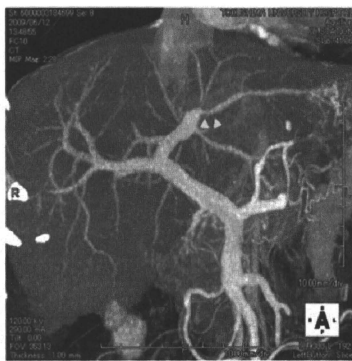
CT所見(門脈相)



CT所見(MIP画像)



動脈相



門脈相

<手術結果>

- 術式: 腹腔鏡補助下 外側区域切除術
- 手術時間: 3時間18分
- 術中出血量: 70 g
- 術後経過: 術後14日目退院



- 病理組織診断: 中～低分化型肝細胞癌

eg, fc(-), sf(+), s0, vp0, vv0, va0, b0, im0, ch, T2 N0 M0: stage II

コメント

- サイズは? (國土)
- 最終的には2.4cm。画像では2cmくらい(宇都宮)。

- ・この症例は腫瘍がP2の根部に接してMIP画像でも圧排像がありますので登録しないということだと思います。
- ・ラジオ波に当たると嫌だという症例だと思います。グリソンとの関係で。あまりやりたくはない(山下)。
- ・私も同意見。グリソンに接している部分は焼き残しが心配(高森)。
- ・山下先生と同意見。ここを焼くと左の胆管の拡張が強烈に來ますので外側区域と同じことになる。あまり刺したくないケースだと思う(建石)。
- ・Vpが疑われるし、胆管障害が高頻度に来ますのでSURFに入れたら倫理的に問題あるかも(泉)。
- ・非常に難しい。どちらかといえばRFAは外したいが、肝機能が良いので、こういうのも込みで検討すべきかもとも思うので。やれといわれればやる。胆管障害がくることは説明して了解が得られれば登録する(大崎)。
- ・肝機能がよいので無理してやろうと思えばやれるが、ちょうど左の又のところなので外側区域の胆管が両方拡張して肝梗塞になる。倫理的には手術にまわしたほうがよいかも(東京女子医大消化器センター・斎藤明子先生)。
- ・現場の先生の現場の印象というのは的を得ていると思うので。RFAの先生がそういうならば外科でよいと思う。勇気を競うRCTではないので(日本大学消化器外科・高山忠利先生)。
- ・結果的には腹腔鏡下に切除しました(宇都宮)。

症例2 C-LC, HCCの男性

S4の腫瘍でUPに接している。中肝静脈にも接している

Alb 2.8, T.bil 1.2 PT 100%, 腫瘍マーカーはDCPがやや高い程度。

<症例の概要>

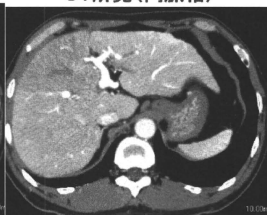
- 主訴：なし
- 現病歴：C型慢性肝炎に対して2005年からIFN治療を開始しSVRとなる。
2009年10月CTにて肝S4に肝腫瘍を認め、当科紹介受診となる。
- 既往歴：21才右尿管結石手術、32才痔瘻手術
- 生活歴：喫煙なし、飲酒なし
- 現症：黄疸(-)、腹水(-)、脳症(-)
- 血算：WBC: 5,600, Hb: 16.3 g/dl, PLT: 24.2万
- 生化学：TP: 8.3g/dl, Alb: 4.8 g/dl, T-Bil: 1.1 mg/dl, AST: 21 U/L, ALT: 20 U/L, IC_GR15: 10.5%
- 凝固系：PT: 100.8%, HPT: 76.4%
- 腫瘍マーカー：
AFP: 6 ng/ml, PIVKA-II: 52 mAU/ml,
- 肝炎ウイルス：
HBsAg (-), HBsAb (-), HBeAb (-)
HCVAb (+), HCV-RNA < 5 KU/ml
Child-Pugh 5点 (A) Liver Damage A

<造影CT所見>

CT所見(動脈相)



CT所見(門脈相)

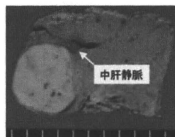


CT所見(平衡相)



<手術結果>

- 術式：腹腔鏡補助下拡大内側区域切除術
- 手術時間：4時間42分
- 術中出血量：98 g
- 術後経過：術後15日目退院。



切除標本

- 病理組織診断：中分化型肝細胞癌
eg, fc(+), fc-inf (+), sf(+), s0, vp0, vv0, b0, im0, T2 N0 M0: stage II

コメント

- ・サイズは？（國土）
- ・2cm 強です（宇都宮）。
- ・これはさきほどにも増して肝切除が望ましいと思う。胆管そのものが接しているので一番危険な部位だと思う。下手すると胆汁漏を来たし得る（別府）。
- ・先ほどよりさらにやりたくない。ルートがない（山下）。
- ・全く同意見。RFA はさけるべき（高森）。
- ・ルートがあればやるの？（別府）。
- ・何回も再発してきてやむなくやることもあるが（山下）。
- ・私たちが肝門部の太いグリソンに接しているし、肝機能がよければ手術がよいと思う（工藤）。
- ・問題として RCT にもコホートにもはいらぬ症例だということ（宇都宮）
- ・こういう症例がはずれたということを記録に残してほしい。肝癌研究会の追跡調査ではこういう情報が失われてしまうのでコホートの意義があるとおもう（國土）。

※徳島大の取り組みについて

実際やってみるとモンテラの難しさを感じる。60代、70代で一生涯懸命話しても多分分かってもらえない。どのように説明すればよいか難しく、情報提供の重要性を感じている。啓蒙活動として、市民公開講座、病院のホームページなどで紹介をしている。

市民公開講座での啓蒙活動



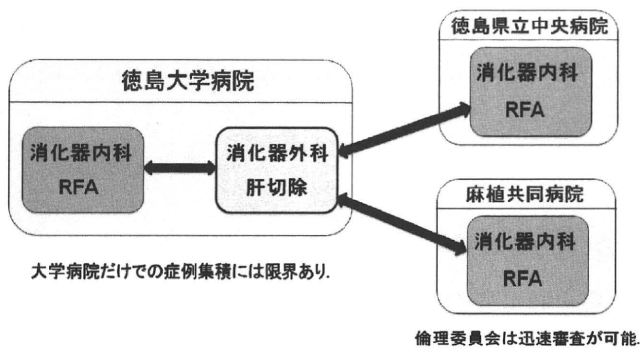
肝癌に関心のある約200名を対象に SURF Trialの必要性を説明。

ホームページでの紹介



また症例数を増やす取り組みとして、徳島大だけでは限界があるので、関連病院とのペアリングで症例増加を目指している。

関連病院内科との連携による症例登録



- ・全体を通じて確認・コメントは？（國土）
- ・内科の先生に質問。2.5cm の腫瘍があって、同じ区域内に IM 間違いないだろうという 2cm の結節がある症例でも RFA を選んでいるか？系統切除すればきれいに取れるだろうという症例でも。
- ・ルール上は 3cm3 個以内になるが（國土）。
- ・同じ区域内ならどの内科の先生も外科に回すと思う（泉）。
- ・手術にまわしたくなると思う（山下）
- ・どちらが有利かではなくどういう母集団を形成したいかということが重要なので、取り決めを決めるべきだと思う（赤羽）。
- ・SURF にはやはり手術とラジオ波どちらが有効かわからないという症例を入れてほしい。倫理的に曲げてまで入れようという試験では決していない（國土）。
- ・最後の徳島大学と他の病院との連携の話だが、具体的にはどのようにペアリングを？（工藤）
- ・当院は外科が中心となって trial に参加しているため、外科は当院と関連病院を合わせて患者を登録している、関連病院の内科と当院の外科でペアリングという形にしているので、RFA になったらそれぞれの病院で治療を行うが、手術になったら当院の外科で切除という形になるようになっている。

Letter to the Editor

Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial)

Dear Editor,

“Which is more effective as an initial treatment for small hepatocellular carcinoma (HCC), hepatectomy or percutaneous ablation therapy?” This has been one of the most significant questions in the domain of hepatology. In spite of the recent results of two randomized controlled trials (RCT)^{1,2} and a prospective nationwide cohort study conducted by the Liver Cancer Study Group of Japan,^{3,4} their implications cannot be accepted as conclusive, because each of them had some severe problems.

Meanwhile, a multicenter joint study (abbreviated to SURF trial after surgery vs radiofrequency ablation) is being done in Japan to reach a strong conclusion to the question cited above. The major qualifications for the subjects of this study are: (i) tumor conditions (initial HCC exhibiting typical findings on diagnostic images, tumor foci numbering three or fewer, and each measuring 3 cm or less); (ii) conditions for hepatic functions (Child–Pugh score of 7 or less); (iii) aged between 20 and 79 years; and (iv) indications for either hepatectomy or radiofrequency ablation (RFA) for the treatment which are decided at each hospital. In Japan, there were a few studies of a similar nature planned in the past but none were completed. In reflection on the earlier failures, innovations are made for the following in the current study.

1 We adopted two co-primary end-points: overall survival and recurrence-free survival. When deciding on the primary end-point in this trial, an opinion was expressed that, “Since more than one effective method of treatment is available for a recurrence, the efficacy of the initial treatment for HCC tends to diminish. Moreover, recurrences are better for directly evaluating therapeutic efficacy itself”, but there was also an opinion that “even if there are many recurrences in the early stage, because RFA is less invasive than liver resection, there is less of an impact on liver function, and treatment after recurrence can also be performed easily, the survival rate may be better. After all, if overall survival is not examined, there is no point”, as well as an opinion that,

“Both recurrence and survival should be looked at”, and it was the most heatedly debated issue. While it is true that, theoretically, overall survival is the true end-point from the standpoint of evaluating treatment methods,⁵ in order to reduce the sample size, shorten the follow-up period and increase the possibility of completion, we decided to also use recurrence-free survival as a primary end-point. In the present study, a total of 600 cases are needed to find a 10% difference, assuming 3-year recurrence-free survival rates following hepatectomy and RFA of 45% and 35%, respectively (University of Tokyo Hospital, 2008). According to the same database, the 5-year overall survival rates of the two therapeutic modalities are approximately 70%. If the results of either therapeutic method are to fall around this figure, it is also statistically confirmed that 600 cases would be sufficient to detect a difference of 10% in overall survival. The current study is designed so that a 10% difference can be detected between surgery and RFA both in the overall and recurrence-free survival rates, thus it is appropriate to use these two as the primary end-points.

2 The primary purpose of this study is to compare and evaluate the two therapeutic methods by employing an RCT format; but considering that there may be a number of patients who do not wish to participate in the RCT, a parallel prospective cohort study is planned. Those patients who meet the requirements of RCT but decline to participate in the RCT will be registered upon their consent and they will be followed up after either surgery or RFA selected by themselves. It is anticipated that through this cohort study, valuable data would be obtained in interpreting and extrapolating the results of RCT. We have to emphasize that the subjects of this cohort study are unique in that they are true double candidates for surgery and RFA confirmed by both surgeons and gastroenterologists at each institute before registration.

3 In January 2007, the Departments of Hepato–Biliary–Pancreatic Surgery, Gastroenterology and Radiology of University of Tokyo Hospital jointly prepared a

draft for a protocol with the biological statistician, after which the representatives of 13 facilities with ample experience in the related treatment joined to evaluate the plan. Thorough discussions took place during three study meetings, while a survey by using questionnaires was conducted to find the status of RFA and surgery concerning HCC. It required approximately 22 months before a skeleton of the protocol was completed; but by exposing the plan to specialists in various disciplines, we believe that it became a protocol that even other facilities can readily accept. An outline of the final version of the protocol has been registered at UMIN-CTR (www.umin.ac.jp/ctr/index.htm) for public examination (Registration ID: UMIN000001795 and 1796).

4 In order to ensure the quality of treatment performed at individual institutions, we made at least 20 cases a year the number of times of liver resection and RFA had to be performed in the conditions for participation. Although there is no strong basis for setting the number at 20, we thought that some sort of hurdle should be established so that patients would not be disadvantaged depending on whether they were assigned to one group or the other.

The SURF trial has been already started from 1 April 2009 with participation of more than 80 institutions throughout the country. The Japan Surgical Society, the Japan Society of Hepatology, and the Liver Cancer Study Group of Japan have officially approved the protocol of this trial. Thus, the SURF trial is now a Japanese national study. We are anxious for the day when the target number of patients are registered as planned and sound evidence is presented from Japan to the world.

ACKNOWLEDGMENTS

THE PROTOCOL COMMITTEE of the SURF trial Group consists of the following 43 experts: M. Makuuchi, M. Omata, S. Shiina, F. Kanai, R. Tateishi, N. Kokudo, K. Hasegawa, T. Ishizawa, J. Shindo, M. Akahane, Y. Ohashi, Y. Matsuyama, M. Kudo, S. Haji, Y. Ohsaki, N. Yamanaka, H. Okushin, A. Saito, I. Ikai, T.

Ohmura, A. Arimoto, H. Tamai, K. Uchiyama, T. Yamada, T. Tamai, K. Imanaka, T. Kosuge, N. Kawada, H. Sakaguchi, S. Kubo, S. Takemura, S. Arii, Y. Maehara, Y. Taketomi, T. Takayama, M. Tanaka, H. Nagano, T. Nonami, S. Kaneko, N. Isoda, A. Nakao, M. Suyama and F. Moriyasu. This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Kiyoshi Hasegawa,¹ Norihiro Kokudo,¹ Shuichiro Shiina,² Ryosuke Tateishi² and Masatoshi Makuuchi³

¹Hepato–Biliary–Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, ²Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, and ³Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japan

REFERENCES

- 1 Huang GT, Lee PH, Tsang YM *et al.* Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36–42.
- 2 Chen MS, Li JQ, Zheng Y *et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321–8.
- 3 Arii S, Yamaoka Y, Futagawa 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* 2000; 32: 1224–9.
- 4 Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T *et al.* for the Liver Cancer Study Group of Japan. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008; 49: 589–94.
- 5 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J *et al.* Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698–711.

Special Articles

肝癌の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か?— ②優劣の実証 —SURF trialの構想—

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

同 教授
國土 典宏

東京大学大学院
医学系研究科
消化器内科助教
建石 良介

同 講師
椎名 秀一朗

日本赤十字社医療センター
肝胆膵外科/院長
幕内 雅敏

SURF trialプロトコル作成委員会

Summary

SURF trialは、Child-Pugh scoreで7点以下の肝機能、かつ3個以下3 cm以下の腫瘍条件を満たす初発典型的肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法(RFA)の有効性をランダム化比較試験(SURF-RCT)にて検証することを主たる目的としている。目標症例数は片群300例、総数600例で、生存と無再発生存を主評価項目とし、それぞれで10%の差を検出しようとするデザインである。また、前向きコホート研究(SURF-cohort)を併施し、どのような症例がSURF-RCTに登録されたかがわかるようになっている。2006年11月より研究プロトコルを作成し始め、2009年4月より症例登録が開始された。本研究により、長年の懸案である「肝細胞癌に対して、手術とRFAは本当に同等か?」という問いへの客観的な回答が得られると期待される。

はじめに

原発性肝癌の死亡数は年々増加し、2007年には年間約3万3千人が死亡しており¹⁾、部位別悪性新生物の死亡率では男性で第4位、女性で第6位、全体で第4位に相当する。その原発性肝癌の94%を占める肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)に対してはさまざまな有効性の確立された治療法が存在するが、その選択についてはいまだに統一した見解がない。肝切除とラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation; RFA)や経皮的エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection; PEI)などの経皮的局所療法は、いずれも短期的には良好な成績を示すものの長期的な優劣については不明のままで、治療

Key words ▶▶▶

- 肝切除
- ランダム化比較試験
- 肝癌診療ガイドライン
- 肝細胞癌
- ラジオ波焼灼療法
- 前向きコホート研究
- エビデンス

の選択は患者・主治医の好みや各施設の得意不得意に依拠しているのが現状である。そこで、この命題に対する確固たる結論を得るべく、われわれは全国規模の多施設共同研究(SURGERY vs. Radio-Frequency ablation; SURF trial)を開始した。

本稿では、SURF trial開始に至る経緯やその内容について、概略を述べる。

I 肝切除と局所療法の比較 — 先行研究について —

「HCCに対する初回治療法として、肝切除と経皮的局所療法のどちらが有効か？」という命題は肝臓学領域の最大の懸案の1つで、以前から研究が積み重ねられているにもかかわらずいまだ明確な解答が得られていない。

日本肝癌研究会では1965年以来原発性肝癌に対する全国追跡調査を行い膨大なデータを蓄積しているが、1988～1996年における30,000例を超える登録症例をもとにHCCに対する肝切除とPEIの長期成績を比較した研究の結果が、2000年に報告された²⁾。これによると、臨床病期I(現在の肝障害程度Aに該当)かつ単発5cm以下の条件、臨床病期IIかつ単発2cm超5cm以下の条件、臨床病期IIかつ腫瘍2個2cm超5cm以下の条件において、肝切除後の生存はPEI後のそれを有意に上回った。この研究はランダム化されていない前向きコホート研究に分類され、その結果はエビデンスレベルIIaに該当するが、他にランダム

化比較試験(randomized controlled trial; RCT)の結果がなかったこと、ある程度肝機能と腫瘍の条件が揃えられたうえで解析だったこと、症例数が膨大なこと、評価項目が再発などに比べより「頑健=robust」な生存だったことなどより、この時点では最も信頼に足る結論として捉えられた。

2005年に上梓された『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版』³⁾では、この結果をもとに肝障害程度AまたはB、単発あるいは3cm以内3個以下のHCCに対しては肝切除が第一選択とされ、ついで経皮的局所療法が推奨されるようになった。しかし、1990年代初めに開発されたRFAはわが国でも1990年代末より普及し、2000年代前半に報告された複数のRCTの結果PEIに対するRFAの優位性が証明された⁴⁾⁵⁾。2004～2005年の局所療法施行例の72%はRFAが占めるようになり⁶⁾、現在ではさらにその割合は増加していると思われる。よって、今後の肝切除と経皮的局所療法の比較は、肝切除とRFAについて検討されるべきである。

最近、肝切除と経皮的局所療法を比較した2つのRCTの結果が報告され⁷⁾⁸⁾、ともに肝切除と経皮的局所療法の成績は同等とされた。研究デザインの形式上はそれらの結論はエビデンスレベルIbに位置づけられるはずだが、ともに重大な欠陥を抱えていた。Huangらの報告⁷⁾には仮説が明確に設定されていないうえ、症例数が1群わ

ずか38例と不十分であり、結果にKaplan-Meier曲線が示されないなど、奇異な点が散見された。Chenらの報告⁸⁾では仮説が設定され、症例数は1群90例とHuangらの研究よりも優れた面もあったが、計画された1群90例の例数設計では無再発生存率で20%以下の差は検出不能であり、そもそも無理のある仮説設定であった。また、RCTであるにもかかわらずいくつかの背景因子に差があったうえ、RFA群から肝切除群への変更が21%にも達し、逆の変更は皆無というこれも奇異な結果であった。よって、ともにRCTの結果とはいえ確固たるエビデンスとは捉えがたい⁹⁾。2009年の『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版』¹⁰⁾でも上記のような評価のうえで2つのRCTの結論は推奨に取り入れられず、解説で触られたのみである。

また、日本肝癌研究会による全国追跡調査の新しいデータに基づき、Child-Pugh分類AまたはB、かつ3個以下で最大径3cm以下の条件において肝切除、RFA、PEIの成績を比較した前向きコホート研究が行われ、2年無再発生存率は肝切除で57.6%、RFAで46.5%であったが、2年生存率は肝切除(n=3,447)89.6%、RFA(n=2,689)89.2%とはほぼ同率であった。しかし、観察期間の中央値が約10ヵ月と短く、各治療群の背景因子の有意な差がみられるため、これを確定的な結論とはすべきではない¹¹⁾。したがって、現時点で肝切除と

肝癌の局所治療—手術とRFAは本当に同等か？—
 ②優劣の実証—SURF trialの構想—

RFAの長期的優劣を結論づける信頼性の高いデータは存在しないといえる。この命題に結論を出すことは、今後の肝癌診療における最重要事項である。

II SURF trialの立案・計画

そこで、われわれはこの命題に対する確固たる結論を得るべく、本研究を計画した。2006年11月より東京大学医学部消化器内科、肝胆膵外科、放射線科、生物統計家の会議でRCTの骨格について検討し、プロトコル原案を作成した。これをたたき台とし、肝切除、RFAの両者に対する診療経験が豊富な全国のHCC専門施設の協力を得て、試験デザインについて検討を重ねた(SURF trialプロトコル作成委員会：表1)。協力施設による検討会を計3回開催し、議論を積み重ね、その間HCCに対する内科・外科の診療の実態に関するアンケート調査を行い、メールのやり取りでさらに詳しく検討した。試験の立案から約2年を経て、2008年11月にグループ案がまとまった。これを肝臓内科医、肝臓外科医、放射線科医(肝癌専門)、生物統計家、医療倫理専門家、臨床試験の造詣深い医師(肝癌は専門外)の6名からなる独立データモニタリング委員会(表2)に諮り、勧告に従い修正を加えたうえで、2008年12月に現プロトコルが確定した。確定した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

表1. SURF trialプロトコル作成委員会

幕内雅敏(日本赤十字社医療センター)
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(同 肝胆膵外科),
赤羽正章(同 放射線科), 大橋靖雄, 松山 裕(同 生物統計学)
工藤正俊(近畿大学消化器内科), 土師誠二(同 消化器外科)
大崎往夫(大阪赤十字病院消化器科), 有本 明(同 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科), 石津寛之(同 外科)
玉井英幸(和歌山医科大学消化器内科), 内山和久(同 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(同 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, 武雷紹信(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(久留米大学医療センター消化器内科)
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)

所属は作成当時のもの、順不同、敬称略

表2. SURF trial独立データモニタリング委員会

委員長
沖田 極(社会保険下関厚生病院院長, 元 山口大学医学部消化器内科教授)
委員(50音順)
岡崎正敏(福岡大学医学部放射線科教授)
堂園俊彦(静岡大学人文学部准教授)
中山健夫(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野教授)
門田守人(大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学講座前教授)
山口拓洋(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)

いる(登録ID:UMIN000001795およびUMIN000001796)。

Ⅲ SURF trialの進捗状況

確定プロトコルを提示し、日本肝癌研究会の会員施設を中心に広く試験への参加を募ったところ、これまでに全国85施設が参加の意思を表明した(表3)。2009年1月26日に東京大学倫理委員会の承認を得て、3月に厚生労働科学研究費に採択された。4月1日、全国に先駆けて東京大学で試験登録が開始された。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に試験登録が開始され

ている。また、SURF trialの啓発活動として6月9日に東京大学医学部附属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(図1)、試験ホームページを立ち上げた(<http://www.surftrial.jp>: 図2)。さらに、一般医家(肝癌の非専門医)、また一般市民を対象とした講演会(図3)を日本対がん協会の支援を受けて、それぞれ2009年10月24日、11月14日に開催した。後者は100名を超える一般市民の参加を得て、講演内容に対する活発な質疑応答もみられた。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、本研究では全85施設にのぼる大きな研究グループにもかかわらず密な連携がとれている。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おり、日本肝臓学会からは「日本肝臓学会認定臨床研究」の名称を付された。

Ⅳ 研究のデザイン

SURF-RCTの主な適格条件は、画像上典型的所見を示す初発HCC、3個以下3cm以下、肉眼的脈管侵襲・肝外転移なし、Child-Pugh scoreで7点以下(Child-Pugh分類

表3. SURF trial参加施設一覧

東京大学医学部附属病院	産業医科大学病院	岡山大学病院
日本赤十字社医療センター	岐阜市民病院	NTT東日本関東病院
東京女子医科大学病院	名古屋大学医学部附属病院	済生会新潟第二病院
大阪赤十字病院	春日部市立病院	埼玉県立がんセンター
日本大学医学部附属板橋病院	福岡市民病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院
明和病院	松阪市民病院	北九州市立医療センター
岩手医科大学附属病院	熊本大学医学部附属病院	国立病院機構大分医療センター
大分大学医学部附属病院	東邦大学医療センター大森病院	三重大学医学部附属病院
大阪市立大学医学部附属病院	防衛医科大学校病院	昭和大学藤が丘病院
鹿児島大学病院	大西会千曲中央病院	京都大学医学部附属病院
北里大学病院	信州大学医学部附属病院	横須賀共済病院
九州大学病院	神奈川県立がんセンター	愛知医科大学病院
久留米大学医療センター	大阪警察病院	国立国際医療センター戸山病院
高知大学医学部附属病院	国保旭中央病院	福岡大学病院
徳島大学病院	広島大学病院	国立病院機構大阪医療センター
兵庫医科大学病院	大阪大学医学部附属病院	武蔵野赤十字病院
山口大学医学部附属病院	茨城県立中央病院	富山大学附属病院
和歌山県立医科大学附属病院	昭和大学病院	名古屋市立大学病院
岐阜大学医学部附属病院	宮崎大学医学部附属病院	大阪市立十三市民病院
近畿大学医学部附属病院	聖路加国際病院	久留米大学病院
札幌医科大学附属病院	新潟県立新発田病院	長崎大学病院
札幌厚生病院	関西医科大学附属滝井病院	東北大学病院
自治医科大学附属病院	日本医科大学付属病院	慶應義塾大学病院
聖マリアンナ医科大学病院	東京医科歯科大学医学部附属病院	癌研究会有明病院
大阪府立成人病センター	愛媛大学医学部附属病院	関西労災病院
帝京大学医学部附属病院	筑波大学附属病院	姫路赤十字病院
東京医科大学病院	金沢大学附属病院	国立病院機構九州がんセンター
山梨大学医学部附属病院	東海大学医学部附属病院	
国立病院機構千葉医療センター	東海大学医学部附属八王子病院	

肝臓の局所治療 手術とRFAは本当に同等か？
②優劣の実証 —SURF trialの構想—

ではAおよびBの一部が該当), 年齢20歳以上79歳以下, である。これらの条件を満たす症例のうち,

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, 文書による

同意を得られた症例を無作為に2群(手術群, RFA群)に割り付け, それぞれの割り付け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(図4)。割り付けには, ①年齢(20~59歳 or 60~79歳), ②C型肝炎ウイルス(HCV)感染の有無, ③腫瘍径(2 cm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。目標症例数は片群300例の計600例, 登録期間3年, 追跡期間5年とし, 全生存と無再発生存で10%の差を検出しようとするデザインとなっている。

主評価項目は, 全生存と無再発生存とする。患者の割り付け, デー

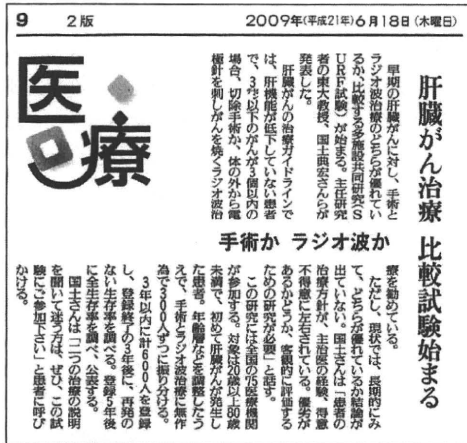


図1. 読売新聞夕刊
2009年6月18日9頁2版より許可を得て引用・転載



図2. SURF trialホームページ
http://www.surftrial.jp

SURF 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)

**SURF trial 記念
市民公開講座 - 肝癌診療の最前線**

2009/11/14 (土) 14:00 - 16:35
秋葉原コンベンションホール
参加無料 TEL: 03-5297-0230

共催：財団法人 日本肝がん協会
東京大学医学部附属病院 肝臓科 国土 典宏

東京大学医学部附属病院 肝臓科 国土 典宏
東京大学医学部附属病院 消化器内科 小池 和彦
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳
東京大学医学部附属病院 消化器内科 池田 尚徳

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: 03-5802-8654 FAX: 03-5684-3989 E-mail: trial@umin.ac.jp

図 3. SURF trial 記念市民公開講座

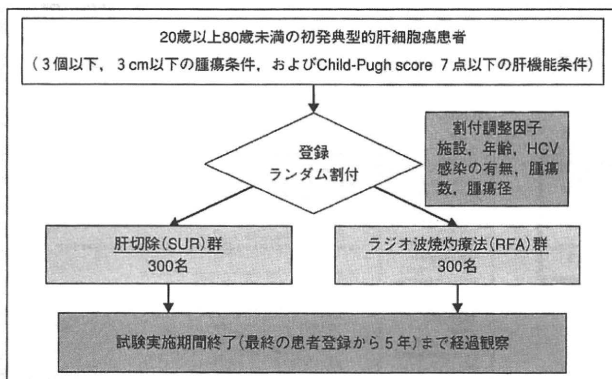


図 4. SURF-RCT の患者登録概要
SURF trial プロトコルより引用

タ収集, 監査は研究者と無関係のデータセンター (NPO 法人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, 結果を公表する。また, 同時期に全生存について中間解析を行い有意差があれば公表する。全生存に有意差がなければ登録終了後 5 年で全生存につき最終解析を行い, 結果を公表する (図 5)。

SURF trial では, RCT により 2 つの治療法を比較検討するのが第一の目的だが, RCT に参加しない患者が相当数現れることを考慮し, 前向きコホート研究 (SURF-cohort) を併施する計画とした (図 6)。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來フォローを受ける。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それぞれの集団の性格を把握して, 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, RCT が目標症例数に至らなかった際の副次解析が可能なることにある。

また, 各施設で行われる治療の質を担保するため, 肝切除および RFA について年間 20 例以上の施行数を参加条件に設定した。20 例

肝癌の局所治療 —手術とRFAは本当に同等か?—
② 優劣の実証 —SURF trialの構想—

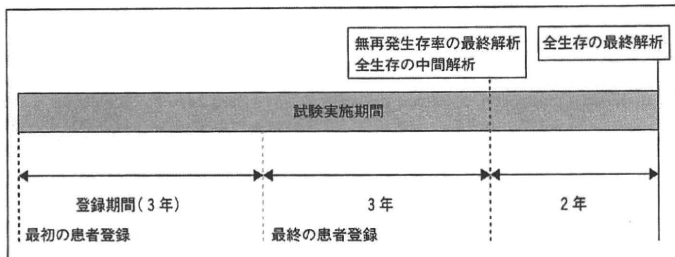


図5. SURF-RCTの年次計画
 SURF trialプロトコルより引用

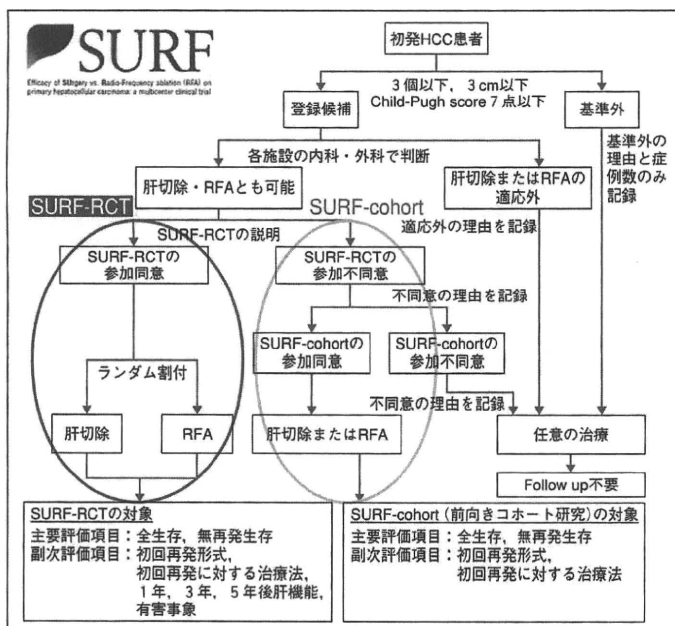


図6. SURF trialの全体像
 SURF trialプロトコルより引用

という「しぼり」には特に根拠はないが、どちらの群に割り付けられても患者の不利益につながらないように配慮した。

V SURF trialの意義と今後の展望

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。それと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、肝癌治療の均てん化に重要な役割を果たすと考えられる。

また、世界の現状は肝切除後死亡率3~5%が当たり前で¹²⁾、それをふまえて欧米のガイドライン¹³⁾ではHCCに対する切除の適応は「単発2cm以下、かつ肝機能正常な症例」に厳しく限定されているが、術死亡率0.7%⁶⁾ときわめて安全に肝切除が行われているわが国とは全く事情が異なる。2つの治療法の効果をきちんと評価しようにも、一方(この場合肝切除)が死亡率3~5%では比較試験自体が成立しえない。SURF trialは、肝切除とRFAの両方で高い治療水準が確保されたわが国でしか行うことのできない臨床試験といっても過言ではない。このように、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力をもつと考えられる。また、一方でこうした研究は世界的にみ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。

おわりに

SURF trialは、肝癌の臨床上の懸案に迫るという意味でも、わが

国でしか実現不能という点でも、大変意義ある研究である。本研究は途中参加も可能なので、今後も全国各施設のご理解とご協力をお願いしたい。本研究が順調に目標症例数の登録を完遂し、わが国から世界に確固たるエビデンスが発信されると信じたい。

References

- 1) 財団法人厚生統計協会 編：国民衛生の動向2009. 東京, 厚生統計協会, 2009
- 2) 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** : 1224-1229, 2000
- 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班 編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版. 東京, 金原出版, 2005
- 4) Lencioni RA, et al : Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* **228** : 235-240, 2003
- 5) Shiina S, et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **129** : 122-130, 2005
- 6) 日本肝癌研究会 編：第18回全国原発性肝癌追跡調査報告. 大阪, 日本肝癌研究会事務局, 2009
- 7) 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
- 8) Chen MS, et al : A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **243** : 321-328, 2006
- 9) Hasegawa K, et al : Surgery or ablation for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* **247** : 557-558, 2008
- 10) 日本肝臓学会 編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版. 東京, 金原出版, 2009
- 11) Hasegawa K, et al : Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma : a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* **49** : 589-594, 2008
- 12) Kishi Y, et al : Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies : evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* **250** : 540-548, 2009
- 13) Bruix J, et al ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **42** : 1208-1236, 2005

資料3. モニタリングレポート (抜粋)

6. スクリーニング情報

6.1. スクリーニング情報回収状況

	施設名(50音順)	合計
1	JA北海道厚生連札幌厚生病院	4
2	NTT東日本関東病院	0
3	がん・感染症センター都立駒込病院	0
4	愛知医科大学病院	0
5	医療法人明和病院	0
6	茨城県立中央病院	20
7	横須賀共済病院	3
8	関西医科大学附属滝井病院	0
9	関西労災病院	0
10	岩手医科大学附属病院	0
11	岐阜市民病院	9
12	岐阜大学医学部附属病院	0
13	久留米大学医学部附属医療センター	4
14	久留米大学病院	50
15	宮崎大学医学部附属病院	0
16	京都大学医学部附属病院	29
17	近畿大学医学部附属病院	0
18	金沢大学附属病院	111
19	九州大学病院	36
20	熊本大学医学部附属病院	100
21	広島大学病院	140
22	香川県立中央病院	0
23	高知大学医学部附属病院	0
24	国立国際医療研究センター	15
25	国立病院機構千葉医療センター	0
26	財団法人癌研究会有明病院	0
27	埼玉県立がんセンター	52
28	札幌医科大学附属病院	60
29	三重大学医学部附属病院	0
30	山口大学医学部附属病院	0
31	山梨県立中央病院	30
32	山梨大学医学部附属病院	0
33	産業医科大学病院	0
34	鹿児島大学病院	45
35	順天堂大学医学部附属順天堂医院	15
36	昭和大学藤が丘病院	0
37	昭和大学病院	0
38	松阪市民病院	8
39	信州大学医学部附属病院	92
40	神奈川県立がんセンター	42
41	聖マリアンナ医科大学病院	0
42	聖路加国際病院	0
43	千曲中央病院	10
44	総合病院国保旭中央病院	74
45	大阪医療センター	56
46	大阪警察病院	30
47	大阪市立十三市民病院	23
48	大阪市立大学医学部附属病院	0
49	大阪赤十字病院	0
50	大阪大学医学部附属病院	0
51	大阪府立成人病センター	0
52	大分医療センター	0
53	大分大学医学部附属病院	0
54	筑波大学附属病院	33
55	長崎大学病院	51
56	帝京大学医学部附属病院	0
57	東京医科歯科大学医学部附属病院	0
58	東京医科大学病院	5
59	東京女子医科大学病院	0
60	東京大学医学部附属病院	84
61	東邦大学医療センター大森病院	34
62	徳島大学病院	0
63	日本医科大学付属病院	0
64	日本赤十字社医療センター	2
65	日本大学医学部附属板橋病院	0
66	八尾市立病院	0
67	姫路赤十字病院	0
68	富山大学附属病院	0
69	武蔵野赤十字病院	0
70	福岡市民病院	0
71	福岡大学病院	0
72	福山医療センター	0
73	兵庫医科大学病院	0
74	北九州市立医療センター	82
75	北里大学東病院	0
76	名古屋市立大学病院	0
77	和歌山県立医科大学附属病院	26
	合計	1375

6.2. スクリーニング情報受信状況

受信済み総症例数	1375 例
施設数	33 施設 / 77施設 (IRB通過確認済施設数) (診療科別では38科)

6.3. スクリーニング情報内訳

結果		
	RCT登録	19 例
	コホート登録	60 例
	RCT・コホート	1296 例

【RCT・コホートとも登録できず】

登録にいたらなかった理由(複数回答あり)

細胞癌に対して前治療がある	86 例
腫瘍数が4個以上	205 例
最大腫瘍径が3cmを超える	554 例
肝外病変・脈管侵襲がある	178 例
肝切除またはRFAの適応外	312 例
Child-Pugh scoreが8点以上	112 例
PSが0~2でない	11 例
年齢が20~79歳でない	120 例
除外基準にあたる	102 例
同意が得られない	72 例
その他	93 例

【コホート登録】

登録にいたらなかった理由(複数回答あり)

同意が得られない	51 例
その他	5 例
