

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

エビデンスの構築・ガイドライン策定

長谷川 潔 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
(研究協力者) 國土 貴嗣 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教

研究要旨

肝細胞癌の診療において、新たなエビデンス構築のための研究デザインを考案し、質の高い臨床研究を行ない、その結果を現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）に反映させ、より臨床現場において有用なガイドラインへと改訂していくことを目的としている。もっとも質の高い臨床研究はランダム化比較試験（RCT）だが、Clinical Question によってはRCTがそぐわない場合もあり、ビッグデータの活用や多施設共同研究が有用なこともあるため、本プロジェクトでは肝癌治療アルゴリズムの中でエビデンスが不足している部分を中心に複数の臨床研究を企画し、結果が出たものについては、適宜アルゴリズムに反映させた。

A. 研究目的

現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）において、エビデンス不足のために十分な推奨が行えていない領域の同定を行い、新たなエビデンス構築のための研究デザインを考案し、臨床研究を行う。収集したエビデンスは十分に吟味し、社会的因子なども考慮した上で推奨度を決め、ガイドラインに反映させることを目的とする。具体的には以下のサブテーマにつき検討した。

テーマ 1) 脈管侵襲陽性進行肝細胞癌に対する各治療法の妥当性を多数の症例のデータを収集、比較検討する。

テーマ 2) 多発肝細胞癌に対する各治療法の妥当性を多数の症例のデータを収集、比較検討する。

テーマ 3) 肝細胞癌に対する肝移植の適応につき、国内多施設のデータを収集し、現行の保険適応であり、かつ世界的な Gold standard であ

るミラノ基準の見直しを図る。

テーマ 4) 再発肝細胞癌に対する各治療法の妥当性を多数の症例のデータを収集、比較検討する。

B. 研究方法

以下の方法で各サブテーマにつき、検討した。

テーマ 1) 胆管腫瘍栓合併肝細胞癌に対する切除成績を日本と韓国の多施設で収集し、後ろ向きに検討する。肝静脈腫瘍栓に合併肝細胞癌に対する治療症例を日本肝癌研究会の追跡調査データより拾い上げ、比較検討する。

テーマ 2) 多発肝細胞癌に対する治療症例を日本肝癌研究会の追跡調査データより拾い上げ、比較検討する。

テーマ 3) 日本肝移植研究会施設会員から肝細胞癌に対する肝移植症例データを収集し、5年再発率 10%以下、5年生存率 70%を満たし、かつ肝移植の適応がもっとも拡大される基準を

見いだす。

テーマ4) 早期肝細胞癌に対する手術とRFAの成績を比較する RCT+前向きコホート研究 (SURF trial) が行われているが、初回再発と全生存をみるだけではなく、各再発に対する治療選択およびその効果を評価する付随研究を立ち上げる。さらに非代償性肝硬変については、日本消化器病学会肝硬変ガイドライン(次版より肝臓学会との共同作成となる予定)作成員とも協力し、エビデンスの収集を行い、同様に臨床研究の必要な分野について検討を行う。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報に配慮し、匿名化データを扱った。

C. 研究結果

以下のような結果を得た。

テーマ 1) 日韓 32 施設から胆管腫瘍栓合併肝細胞癌を切除した 257 例のデータを解析したところ、5 年生存率は 43.6%であった(文献 1)。肝静脈腫瘍栓症例については、データ回収がほぼ終わり、これから解析を行う予定である。

テーマ 2)多発肝細胞癌 27,164 例のうち、Child-Pugh A、2 個または 3 個、切除 (n=1,944) もしくは TACE(n=1,302)が施行された 3,246 例を拾い上げ、Propensity score matching 解析で背景因子をそろえて 5 年生存率は切除で 60.0%、TACE で 41.6%と有意に切除が良好であった。腫瘍径 30mm 以上で検討しても、5 年生存率は 53.0%vs.32.7%と切除のほうが良好であった(文献 2)。

テーマ 3) 日本の肝移植センター44 施設からアンケート調査結果を回収し、全 1,122 例のデータを解析したところ、腫瘍径 5cm 以下、腫瘍数 3 個以内、AFP 500ng/mL 以下ならば、肝細胞癌に対する肝移植の成績として社会的に

も許容されるであろう 5 年再発率 10%以下、5 年生存率 70%を上回ることが判明した(文献 3)。

テーマ 4) SURF RCT の第 1 報によると、腫瘍径 3cm 以下、腫瘍数 3 個以内、Child-Pugh7 点以下の初発肝細胞癌に対する切除と RFA の 3 年無再発生存率はそれぞれ 49.8%vs.47.7%と有意差がなかった(学会発表 1)。

D. 考察

結果を踏まえ、以下のように考察する。

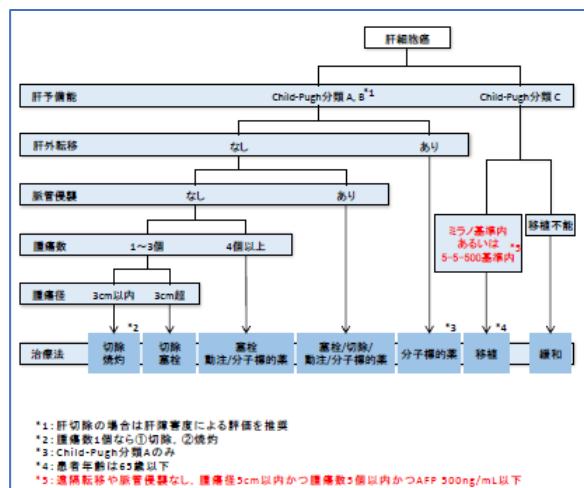
テーマ 1) 他治療との比較ではないが、脈管侵襲陽性進行例である点を考慮すると、切除の意義はあると考えられた(文献 1)。現行ガイドラインの治療アルゴリズムで脈管陽性に対する治療選択肢の 1 つは切除となっているが、その推奨を支持する結果である。

テーマ 2)多発であっても 2 個または 3 個であれば、切除は TACE より良好な長期成績を得ることができる(文献 2)。とくに、Child-Pugh A でかつ腫瘍径 30mm 以上でも切除は TACE より有意に良好であり、現行ガイドラインの治療アルゴリズムの推奨に合致する。

テーマ 3) 腫瘍径 5cm 以下、腫瘍数 3 個以内、AFP 500ng/mL 以下を 5-5-500 基準と称し、ミラノ基準または 5-5-500 基準は新たな肝細胞癌に対する肝移植の適応基準として、妥当であり、これによって肝移植の適応は 19%拡大される(文献 3)。この結果を踏まえ、2019 年 8 月より、肝細胞癌に対する脳死肝移植の適応はミラノ基準または 5-5-500 基準となった。また、2020 年 1 月には肝臓診療ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、肝移植の適応に変更が加えられ(図 1)、2017 年補訂版が発刊された(日本肝臓学会 HP にも掲載：

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidli

(図 1)



テーマ 4) SURF trial は 2020 年 8 月末までフォローが続けられ、初回再発以降の詳細な経過についてもデータを収集する予定である。再発肝細胞癌に対する各治療法の妥当性を多数の症例のデータを集めることで比較検討する。

E. 結論

個々の Clinical Question に応じて、適切にデザインされた複数の臨床研究を実施し、一部の結果はガイドラインに反映させることができた。現在進行中の研究もあり、結果が出次第、ガイドラインの質の向上に生かしたい。

F. 健康危險情報

本研究に伴う健康危険情報は無い。

G. 研究发表

1) 論文発表

1. Kim DS, Kim BW, Hatano E, Hwang S, Hasegawa K, Kudo A, Ariizumi S, Kaibori M, Fukumoto T, Baba H, Kim SH, Kubo S, Kim JM, Ahn KS, Choi SB, Jeong CY, Shima Y, Nagano H, Yamasaki O, Yu HC, Han DH, Seo

HI, Park IY, Yang KS, Yamamoto M, Wang HJ. Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: A Korea-Japan Multicenter Study. *Ann Surg* 2019 (E-pub ahead printing).

2. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg* 2019 (E-pub ahead printing).
3. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Izumi N, Kaneko S, Kudo M, Iijima H, Genda T, Tateishi R, Torimura T, Igaki H, Kobayashi S, Sakurai H, Murakami T, Watadani T, Matsuyama Y. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019; 49(10): 1109-1113
4. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, Tanimoto M, Ishizawa T, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Demartines N, Uldry E, Kokudo N, Halkic N. Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2019; 8(6): 447-456
5. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Ogawa A, Kubo S, Tateishi R, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kumada T, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Takayama T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2019; 270(1): 121-130

2) 学会発表

1. Kiyoshi Hasegawa, Takashi Kokudo, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Takeaki Ishizawa, Junichi Arita. “The Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma from the Japan Society of Hepatology” In Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting 2019 (APPLE 2019), Royton Sapporo, Sapporo, Japan (2019/8/30).
2. Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, Shimada M, Inomata M, Kaneko S, Baba H, Koike K, Omata M, Makuuchi M, Matsuyama Y, Kokudo K. (Oral Abstract Session #4002) “A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial)” In American Society of Clinical Oncology 2019 (ASCO 2019), McCORMICK PLACE, CHICAGO, USA (2019/6/2).
3. Akamatsu N, Shimamura T, Fujiyoshi M, Uemoto S, Kokudo N, Hasegawa K, Ohdan H, Egawa H, Kawasaki S, Furukawa H, Todo S, The Japanese Liver Transplantation Society. (P-459) “Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule” In International Liver Transplantation Society 2019 (ILTS 2019), The Metropolitan Toronto convention centre (MTcc) North Building, TORONTO, Canada (2019/5/17).

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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