

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) 国土 貴嗣 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教  
(研究協力者) 真木 治文 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臓診療ガイドライン（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。Clinical Questionによってはランダム化比較試験(RCT)ではなく、ビッグデータの活用や多施設共同研究を行い、治療アルゴリズムを確立するためのエビデンス構築に努めた。

A. 研究目的

現行の肝臓診療ガイドライン（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) 胆管腫瘍栓を要する進行肝細胞癌に対する手術治療の妥当性を多数の症例のデータを集めて検討する。

テーマ 2) 単発かつ小さい肝細胞癌に対する肝切除に対する解剖学的亜区域切除の妥当性を多数の症例のデータを集め、非解剖学的切除と比較検討する。

テーマ 3) 多発肝細胞癌に対する手術治療の妥当性を多数の症例のデータを集め、経カテ

ーテル的肝動脈塞栓療法(TACE)と比較検討する。

テーマ 4) 肝細胞癌腹膜播種に対する手術治療の妥当性を多数の症例のデータを集めて検討する。

テーマ 5) 肝細胞癌に対する肝切除またはラジオ波焼灼術(RFA)施行後の再発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、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。

テーマ 2) 単発かつ 3cm 以下の肝細胞癌に対する手術症例を日本と韓国の多施設で収集し、propensity score を用いてマッチングした

後に、比較検討する。

テーマ 3) 2 個もしくは 3 個の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、肝切除と TACE の成績を比較検討する。

テーマ 4) 肝細胞癌腹膜播種に対する切除成績を日本の多施設で収集し、後ろ向きに検討する。

テーマ 5) 3cm 3 個以下の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、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た。

テーマ 6) SURF RCT+Cohort 研究の付随研究として、腹腔鏡下肝切除の位置付けを探求する。

(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

テーマ 1) 日韓 32 施設から肉眼的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%、10 年生存率は 24.7%であった (文献 1)。予後解析において、半肝切除以上の大量肝切除や肝外胆管合併切除といった積極的な手術を行った方が、統計学的有意な生存率の向上と再発率の低下が見られた。

テーマ 2) 単発かつ 3cm 以下の肝細胞癌に対する手術症例 615 例を拾い上げ、Propensity score matching を行った結果、解剖学的亜区域切除 114 例と非解剖学的切除 114 例の 2 群で比較した (文献 2)。無再発生存率、全生存率ともに統計学的有意に解剖学的亜区域切除を行った群が良好であり、解剖学的亜区域切除は独立した予後因子だった (HR 1.58;  $p=0.020$ , HR 1.76;  $p=0.028$ )。

テーマ 3) 2 個または 3 個の多発肝細胞癌で、肝機能が Child-Pugh A と保たれている合計 3,246 例を拾い上げ、Propensity score を用いて、肝切除群 1089 例、TACE 群 1089 例に matching した。5 年生存率は肝切除で 60.0%、TACE で 41.6%、5 年無再発生存率も肝切除で 34.5%、TACE で 23.8%と有意に肝切除群が良好だった。腫瘍径 30mm 以上で検討しても、肝切除のほうが成績良好だった (文献 3)。

テーマ 4) 本邦 44 施設から肝細胞癌腹膜播種を切除した 92 症例のデータを解析した結果、5 年生存率は 36.0%だった。Peritoneal cancer index が 6 以下かつ腫瘍遺残なく切除できた症例において 5 年生存率は 43.1%と、それ以外の症例 15.4%よりも有意に予後良好だった (文献 4)。

テーマ 5) SURF-RCT もしくは-Cohort に登録された 1000 名のうち再発例は約 700 例 (再発率: 65%程度) あり、SURF trial 最終登録から 3 年目に症例登録用紙を用いて調査予定である。

テーマ 6) SURF-RCT もしくは-Cohort に登録された患者の中で、肝切除群をさらに腹腔鏡下切除群と開腹切除群に分けて、RFA 群を含めた 3 群間で比較検討する予定である。

### D. 考察

結果を踏まえ、以下のように考察する。

テーマ 1) 肝細胞癌全体のうち、胆管腫瘍栓を合併するものが約 2%と比較的稀であることから複数の治療法の比較を前向きに検討することは困難である。しかし切除成績と予後解析の結果からは。現行ガイドラインの治療アルゴリズムの通り、脈管浸潤陽性の肝細胞癌に対する外科的切除は治療選択肢の一つと

して妥当であると考え。(文献 1)

テーマ 2) 単発かつ 3cm 以下の肝細胞癌に対する切除術式に関しては小範囲の系統的切除が好ましいとする文献と部分切除で十分であるとする文献のどちらも意見もあり、現行ガイドラインにおいて推奨度は定まっていない。本研究の結果は小範囲の系統的切除を支持する結果であったが、後ろ向き解析の一つであり、エビデンスレベルとしては既報と同等と考えられる(文献 2)。引き続き至適な切除範囲に対する議論と研究が必要である。

テーマ 3) 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 3)。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 4) 現行ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて肝外病変に対する治療の推奨は分子標的薬でかつ Child-Pugh A と肝機能が保たれている場合に限られている。腹膜播種に対する切除に関する報告は少なく、後ろ向き研究でも 92 例のコホートは最大数である。エビデンスレベルは高くないものの、Peritoneal cancer index を用いて一定の切除適応基準が示された。(文献 4)

テーマ 5) 現在データ収集、解析中である。現行ガイドラインのうち、再発治療に関するエビデンス構築に寄与するものと考え。

テーマ 6) 現在データ収集、解析中である。現行ガイドラインのうち、腹腔鏡下肝切除に対するエビデンス構築に寄与するものと考え。

## E. 結論

個々の Clinical Question に応じて、複数の

臨床研究を実施した。後ろ向き研究においては現行ガイドラインを支持する結果が得られた。今後 SURF-RCT の結果はガイドラインのうちで重要な位置を占めることが予想される。また付随研究も行われており、更なるエビデンスが得られることが期待される。

## F. 健康危険情報

本研究に伴健康危険情報は無い。

## G. 研究発表

### 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. 2020 May;271(5):913-921. doi: 10.1097/SLA.0000000000003014. PMID: 30216223.
2. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Ariizumi S, Kobayashi T, Kamiyama T, Kudo A, Yamaue H, Kokudo N, Yamamoto M. Impact of systematic segmentectomy for small hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020 Jun;27(6):331-341. doi: 10.1002/jhbp.720. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32012448.
3. 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. 2020 Jul;272(1):145-154. doi: 10.1097/SLA.0000000000003192. PMID: 30672806.
4. Iida H, Tani M, Aihara T, Hasegawa K, Eguchi H, Tanabe M, Yamamoto M, Yamaue H. New metastasectomy criteria for peritoneal metastasis of hepatocellular carcinoma: A study of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020 Oct;27(10):673-681. doi: 10.1002/jhbp.796. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32602193.

2) 学会発表

1. Kiyoshi Hasegawa, Nobuyuki Takemura, Kyoji Itoh, Yoshikuni Kawaguchi, Ryosuke Tateishi. Revision of the Clinical Practice Guidelines for HCC 2017. 第 32 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (2021 年 2 月 23-24 日, オンデマンド)
2. 長谷川潔、河口義邦、三原裕一郎、國土貴嗣、白田力、渡邊元己、中沢祥子、真木治文、廣吉淳子、千代田武大、森戸正顕、箱田浩之、市田晃彦、石沢武彰、赤松延久、金子順一、有田淳一. 肝癌に対する開腹肝切除. 第 56 回日本肝癌研究会. (2020 年 12 月 23 日、Web)
3. 長谷川潔, 石沢武彰, 河口義邦, 金子順一, 赤松延久, 有田淳一. 肝・胆道・膵領域の腫瘍の治療. 第 58 回日本癌治療学会学術集会 (2020 年 10 月 22 日、京都)
4. 長谷川潔. 肝癌診療ガイドラインの現状. 第 56 回日本肝臓学会総会 (2020 年 8 月 29 日、大阪) .
5. 長谷川潔、河口義邦. 早期肝癌に対する手術と RFA の住み分け SURF trial の結果をふまえて. 第 106 回日本消化器病学会総会 (2020 年 8 月 11-13 日、誌上発表)

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