

財団法人 日中医学協会

2011 年度共同研究等助成金報告書－調査・共同研究－

2012 年 3 月 6 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 宋 培培
所属機関名： 東京大学医学部附属病院
所属部署名： 肝胆膵外科 職名：客員研究員
所 在 地： 東京都文京区本郷 7－3－1
電 話： 03-3815-5411 内線：33329



1. 助成金額： 900,000 円

2. 研究テーマ

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドラインの中国での構築に向けた先行的基盤研究

3. 研究組織：

日本側研究者氏名： 宋 培培	職名：客員研究員
所属機関名： 東京大学医学部附属病院	部署名：肝胆膵外科
中国側研究者氏名： 董 家鴻	職名：主任
所属機関名： 中国人民解放軍総医院 (301 医院)	部署名：肝胆膵外科

4. 当該研究における発表論文等

一部の研究は、『Drug Discov Ther. 2011; 5(6):261-265』、『Drug Discov Ther. 2012; 6(1):1-8』、『Liver Int (in press)』に掲載。また、2012 年 4 月 16 日東京大学に開催する『Japan-China Joint Medical Workshop 2012 -- Standardization of perioperative management on Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery』にて口演発表予定。

5. 成果の概要

本研究では、中国において過去の多くの臨床学的知見に基づいた肝臓診療ガイドライ

ンを構築するという最終目的を達成するための前進的研究として主に「日本における肝癌診療ガイドライン導入の効果に関する検討」、「中国における肝癌医療の現状及び臨床学的知見の把握」、「中国における肝癌診療ガイドライン導入の効果の予想と課題に関する検討」について実施した。

6. 本研究における中国人共同研究者の役割及び業績

当該研究では中国の主要な都市において多医療施設との間で肝癌診療に関する多施設共同研究を実施し、中国国内の中心的医療施設における肝癌診療の現状・施設間の差異などに関して検討を実施することは中国現地の本研究代表者が中心となって実施した。

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドラインの中国での構築に向けた先行的基盤研究 Japan-China Joint Research for Improvement of Medical Treatment for HCC in China by Construction of Evidence-based Guideline

研究代表者：宋 培培

日本研究機関：東京大学医学部附属病院・肝胆膵外科学

中国側共同研究代表者：董 家鴻

中国所属機関：中国人民解放军总医院(301医院)・肝胆膵外科

中国側共同研究者：蓋 若琰(山大・公衛)，徐 凌忠(山大・公衛)

日本側共同研究者：稲垣 善則(東大・医)，高 建軍(東大・医)

唐子 堯(東大・医)，國土 典宏(東大・医)

要旨：肝細胞癌（HCC）は、世界において罹患者数として5番目、死亡者数として3番目に多い癌である。さらに、毎年発生する600,000人のHCC患者のうち78%がアジア地域で発生し、特に中国は55%を占めている。過去10年間に世界中で多くのHCCに関するガイドラインが発行された。日本では2005年にHCCに関する科学的根拠に基づくガイドラインが発行され、HCC診療の躍進に大きく貢献した。一方、中国では2009年にHCCに関するガイドラインが発行されたが、専門家集団のコンセンサスに基づくものであり科学的根拠に基づく裏付けに乏しい。本研究では、17本の世界的なHCCに関するガイドラインを体系的に評価し、日本と中国におけるHCC診療の比較解析を試みた。その結果、臨床研究論文の系統的調査による科学的根拠と共にHCC診療に従事する専門家のコンセンサスに基づいたガイドライン構築が中国において早急に必要であることが示された。

キーワード：肝細胞癌、診断、治療、評価

1. 導入

肝細胞癌（HCC）は、世界において罹患者数として5番目、死亡者数として3番目に多い癌疾患である。さらに、毎年発生する600,000人のHCC患者のうち78%がアジア地域で発生し、特に中国は55%を占めている。このような深刻な状況を背景として、肝臓医療の標準化が近年注目されてきた(1-3)。標準医療を示すものとして、ガイドラインは「systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances」（特定の医療環境における適切な健康管理について医療従事者や患者を補助するための体系的提言）と定義される(4)。過去10年間に、HCCに関する多くのガイドラインが世界各国で発行された。アジア諸国では、日本、韓国、中国においてHCCに関するガイドラインが発行されたが、日本と韓国で発行されたガイドラインは膨大な臨床研究論文の系統的総括に基づいて発行されたものである一方、中国では専門家集団のコンセンサスに基づいて発行されたものに留まっている。本研究では、中国における科学的知見に基づくHCC診療ガイドラインの構築の重要性を明らかにすることを目的として、世界各国のHCCに関する現在のガイドラインを系統的に評価すると共に、特に日本と中国のHCC診療の比較を実施した。

2. 方法

本研究は2つのステップで研究を遂行することとし、まず系統的な文献調査と総括を実施した。2001年か

ら2011年までの期間でPubMedデータベースに発表されたHCCに関するガイドラインや意見総括を主題とした英語論文を探索し、以下の3つの条件を全て満たす文献を抽出した。

- 1) 信頼性（原著のガイドライン発行後、HCC診療に関する後続のガイドラインや他の論文においてそのガイドラインが広く引用されているかどうかを調査。）
- 2) 影響力（そのガイドラインが国家や学術及び医療団体の協力の下で構築されており、その実現やHCC診療の標準化に関して全国的な注目を受けているかどうかを調査。）
- 3) 多角的視点（HCCの診断や治療を中心とした診療に関する多くの領域を包括するガイドラインとなっているかを調査。）

上記の条件でスクリーニングした結果、3,008本の論文から46本を採用した。それらの科学的知見から、現在HCCに関する17のガイドライン（米国5、アジア7、欧州5）が構築されている。

2つ目のステップとして、専門家による総括的評価を実施した。「Japan-China Joint Workshop on the Management of HCC」と題して2回の会合を実施し、特に日本と中国におけるHCC診療に着目して、現在のHCCに関するガイドラインの有用性や課題について評価した。当該会合の専門家集団は、日中両国の臨床診療医及び公衆衛生学者などにより構成された。

3. 結果及び考察

3.1 世界各国のHCC に対する現在のガイドラインの評価

現在世界で17あるガイドラインは、アプローチの方法、応用性、内容、最近の改訂といった点においてガイドライン間で類似する部分と相違する部分が存在し、この状況はガイドライン内で規定されている診断や治療に関するアルゴリズムでも同様にみられた。この相違は、様々な病因的因子、高リスク患者、保健制度、医療資源、医療技術やその選択法、所得水準が各国で異なることに起因すると考えられる。さらに、HCCの診療に関する推奨される方法を示した科学的根拠に基づくガイドラインが構築され、複数の先進国で採用されている。しかし、低所得及び中所得国では、HCC克服のために現在採用されている多くの手法に関して遂行することが難しい。これは、資金配分に一貫性のないことやインフラ及びその他の資源の不足が原因として挙げられる。低所得及び中所得国で推奨される医療を展開するためには、実施コストの検討や改善のシステムを最適化する方法の指導を実施するべきであると考えられる。従って、各々の国や地域においてガイドラインを構築するには、その地域の保健制度、医療技術、所得水準などを十分に検討する必要がある(5)。

3.2 日本と中国におけるHCC 診療の比較解析

3.2.1 日本におけるHCC 診療

日本厚生労働省の協力の下で、肝癌診療ガイドライン（J-HCC Guideline）が2005年に発表された。HCCに関する7,192本の研究論文（1966-2002年に発表）を主にMEDLINEから探索し、うち334本が二次選択で抽出された(6)。2009年には、新たな知見の組み込みを目的とした改訂を実施し、MEDLINEより探索した2,950本の研究論文（2002-2007年に発表）から根拠の信頼性や内容に基づく二次選択により532本の論文を抽出してガイドラインが再編された(7)。この肝癌診療ガイドラインには、予防、診断とサーベイランス、外科的治療、化学療法、TACE、焼灼療法といったようにHCC診療に関する様々な領域が包括されているほか、HCCの管理や治療に関するアルゴリズムも明示されている。また、当該ガイドラインでは、

系統的な文献調査だけでなく内部及び外部の評議委員や専門家らによる評価も実施された。従って、当該ガイドラインは、系統的文献調査に基づく科学的根拠と専門家による評価を融合させたシステムにより構築されたものである。

肝癌診療ガイドラインの発表後から約1年となった2006年3月には、当該ガイドラインの認知度や診療への影響などを明らかにすることを目的としたアンケート調査が実施され、71.9%の肝臓専門医、75.6%の肝臓外科医、61.0%の一次診療医（回答者は1,175人）がガイドラインを認知していると回答した(8)。従って、当該ガイドラインは専門医や一次診療医に広く受け入れられているといえる。系統的文献調査という定量的評価と専門家による質的評価の融合が当該ガイドラインの構築において達成されたことが、日本におけるHCC診療が優れた業績を挙げている要因の一つと考えられる(9)。また、日本には専門家集団のコンセンサスに基づいて構築されたもう一つのガイドラインがある。このガイドラインは、日本肝臓学会が専門家集団のコンセンサスに基づいて2007年に発行されたものであり、前述の科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインに最新の情報を追加導入する役割をもつ。

Oxford Center for Evidence-Based Medicine (CEBM)により定められたエビデンスレベル（level 1(high)から level 5(low)）によると、文献調査に基づいて構築されたガイドライン（level 1 to level 3）と専門家集団のコンセンサスに基づくガイドライン（level 5）では、エビデンスレベルは異なるものの双方とも evidence-based medicine（科学的根拠に基づく医療）に準じているといえる。その上、それぞれについてメリットとデメリットが存在する。故に、ガイドライン構築においては、系統的文献調査と専門家集団の評価を融合させることが必要であると考えられる。

3.2.2 中国におけるHCC 診療

中国においても、国家や研究機関によってHCC診療に関する研究が実施されてきた。1989年にはthe Medical Administration Department of the Ministry of Health がHCCに対する診療方針を記述した「Treatment Standards for Common Malignant Tumors in China (Vol. 2, Hepatocellular Carcinoma)」を発行した。その後はHCCの治療に関するものが中心となり、1990年にはthe Drug Administration Department of the Ministry of Health が「Guiding Principles for Clinical Research on Treatment of Hepatocellular Carcinoma Involving New Drugs/Traditional Chinese Medicines」を、1999年には the Chinese Anti-Cancer Association (CACA) が「New Treatment Standards for Common Malignant Tumors in China (Hepatocellular Carcinoma Section)」をそれぞれ発行し、2000年には 学術会議であるthe 6th China Hepatic Surgery Academic Conference の成果として「Choices for Hepatocellular Carcinoma Treatment Therapies」が発行された。そして、2007年と2008年においては、the CACA Society of Liver Cancer (CSLC)、Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)、Chinese Society of Hepatology (CMA) Liver Cancer Study Groupの3団体が協同的に学術会議を上海で開催し、60名を超える専門家らによってHCC診療の諸領域（診断、外科的治療、放射線治療、分子標的治療を含む化学療法などが中心）について議論がなされた。その成果として、「The Experts' Consensus on the Treatment Standards for Hepatocellular Carcinoma」が、中国の診療ガイドラインとして2009年に発行された(10)。しかしながら、このガイドラインは専門家らのコンセンサスに基づいて構築されており、研究論文などの科学的根拠に基づく裏付けが不足している。さらに、このコンセンサスはHCCの診断と治療に関するものに限定されており、中国における疫学的現状、予防、サーベイランス、予後追跡といった領域は当該ガイドラインでは明らかにされていない。昨今の高度な医療行為や方法論を鑑みて、信頼性の高いHCC医療を展開するためには科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの構築が中国にとって早急の課題といえる。

Conclusion

過去 10 年間に於いて、HCC 診療の標準化に関して多くの国が注目し、種々のガイドラインが構築された。

HCCに関する現在の17のガイドラインを系統的に評価した本研究の成果から、特定地域におけるガイドライン構築には、保健制度、医療技術、所得水準などにおいてその地域の資源や現況を十分に組み込むことが必須であると示唆された。日本では、系統的文献調査による定量的評価と専門家による質的評価の融合に基づいて肝臓診療ガイドラインが構築されたことが、HCC診療における優れた業績に繋がっていると考えられる。2009年に中国で発行されたガイドラインは、専門家集団のコンセンサスに基づいており科学的根拠による裏付けが不足している。昨今の高度な医療行為や方法論を導入した信頼性の高いHCC医療を展開するためには、系統的文献調査と専門家による評価を融合させた科学的根拠に基づく診療ガイドラインの構築が早急に必要である。

参考文献

1. Song PP, Gao JJ, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res.* 2012; 1(1):3-9.
2. Song PP, Gao JJ, Kokudo N, Tang W. Standardization of traditional Chinese medicine and evaluation of evidence from its clinical practice. *Drug Discov Ther.* 2011; 5(6):261-265.
3. Song PP, Wu Q, Huang Y. Multidisciplinary team and team oncology medicine research and development in China. *Biosci Trends.* 2010; 4(4):151-160.
4. Field MJ, Lohr KN (eds). Clinical Practice Guidelines: Directions for a new program. National Academy Press 1990. Washington, DC.
5. Song PP, Gai RY, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W. The management of hepatocellular carcinoma around the world: A comparison of guidelines from 2001 to 2011. *Liver Int.* (in press)
6. Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The first evidence based guidelines from Japan. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(5):828-829.
7. Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma – The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res.* 2010; 40 (Suppl1):2-144.
8. Kokudo N, Sasaki Y, Nakayama T, Makuuchi M. Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons and primary care physicians. *Gut.* 2007; 56(7):1020-1021.
9. Song PP, Tang W, Tamura S, Hasegawa K, Sugawara Y, Dong JH, Kokudo N. The management of hepatocellular carcinoma in Asia: A guideline combining quantitative and qualitative evaluation. *Biosci Trends.* 2010; 4(6):283-287.
10. Chinese Anti-Cancer Association Society of Liver Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Hepatology Liver Cancer Study Group. The expert consensus on the treatment standards for hepatocellular carcinoma. *Digestive Disease and Endoscopy.* 2009; 3:40-51. (in Chinese).

注：一部の研究は、『*Drug Discov Ther.* 2011; 5(6):261-265』、『*Drug Discov Ther.* 2012; 6(1):1-8』、『*Liver Int* (in press)』に掲載。また、2012年4月16日東京大学に開催する『Japan-China Joint Medical Workshop 2012 -- Standardization of perioperative management on Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery』にて口演発表予定。

作成日：2012年3月6日

Supplemental Data:

Table 1. Current characteristic guidelines for the management of HCC worldwide

Areas	Guidelines	Publishing
America	NCCN Guideline	National Comprehensive Cancer Network
	AASLD Guideline	American Association for the Study of Liver Disease
	ACS Guideline	American College of Surgeons
	WGO Guideline	World Gastroenterology Organization
	NCI (US) Guideline	United States National Cancer Institute
Asia	Korean Guideline	Korean Liver Cancer Study Group and National Cancer Center
	J-HCC Guideline	Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare
	SGA Guideline	Saudi Gastroenterology Association
	JSH Guideline	Japan Society of Hepatology
	APASL Guideline	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver
	Chinese Guideline	Chinese Society of Liver Cancer
		Chinese Society of Clinical Oncology
		Chinese Society of Hepatology Liver Cancer Study Group
Europe	AOS Guideline	Asian Oncology Summit 2009
	EASL Guideline	European Association for the Study of the Liver
	BSG Guideline	British Society of Gastroenterology
	BASL Guideline	Belgian Association for the Study of the Liver
	ESMO Guideline	European Society for Medical Oncology
	GOIM Guideline	Italian Southern Oncological Group