

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）
総括研究報告書

肝がん・重度肝硬変の治療に係るガイドラインの作成等に資する研究

小池和彦 東京大学医学部附属病院 教授

A. 研究目的

（１）複数回入院・治療を捕捉できる肝癌・非代償性肝硬変患者データベースを構築する。

（２）肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業を促進するためのマニュアル等の環境整備を行う。

B. 研究方法

（１）肝癌研究会追跡調査を元に肝癌患者の初回入院用データ収集項目を策定する。複数回入院用のデータ収集項目は、初回入院用データ収集項目を基盤とし、入力業務の省力化を図るために簡略化を行う。非代償性肝硬変患者データ収集項目に関しては、初回診断時、複数回入院時ともに新たに設計する。データベースの設計終了後、National Clinical Database(NCD)上にデータベースを構築し、分担研究施設にテストを依頼し、テスト終了後、日本肝癌研究会追跡調査参加施設を中心とした NCD 参加施設に入力を依頼する。登録症例数に応じたインセンティブを参加施設に支払うシステムの構築を行う。臨床調査個人票データベースに関しては、臨床調査個人票に記載された項目を収集できるデータベースを SQL サーバー上に構築し、フロントエンドは、Microsoft Access を用いて入力を行う。

（２）厚労省担当官と共にマニュアルの作成を行い、肝疾患診療連携拠点病院を通じて情報の周知を行う。

C. 研究結果

（１）NCD 上に肝癌・非代償性肝硬変患者の複数回入院・治療を捕捉できるデータベースを構築し、データ収集を開始した。日本肝癌研究会追跡調査参加施設に案内を行い、平成 30 年度末までに 140 施設 163 診療科から初回入院 6615 人、入院情報 8435 件分の入力を得た。入力協力施設に対するインセンティブ支払いシステムを構築し、登録症例数に従ってインセンティブの支払いを行った。各病院との質疑応答、データベースの不具合修正を適宜行った。

（２）肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業を推進するためのマニュアル作成を行うとともに肝疾患診療連携拠点病院を通じて情報の周知を行った。

D. 考察

当初の予定通り肝癌・非代償性肝硬変患者の複数回入院を補足できる我が国初のデータベース構築を行う事ができた。今後はさらに参加施設を増やし、データの充実を図る。得られたデータは、今後解析することによって当該患者の実態を解明し、さらには診療ガイドラインに資するエビデンスの供給を行えるものと考えられる。インセンティブ支払いは先進的な試みであったが、十分に機能することが実証された。タスクシフティングを促進し、医療現場の負担につながると期待される。

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の参加

者はいまだ少数に留まっており、本事業のさらなる促進のために対策を講じる必要がある。

E. 結論

再発を繰り返す肝細胞癌、頻回の入院が必要となる非代償性肝硬変患者の実態把握のための全国的データベースを構築し、運用を開始することができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kado A, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Ikeuchi K, Okushin K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Noninvasive diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis based on gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells. *J Gastroenterol* 2019.
2. Muto Y, Moroishi T, Ichihara K, Nishiyama M, Shimizu H, Eguchi H, Moriya K, Koike K, Mimori K, Mori M, Katayama Y, Nakayama KI. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. *J Exp Med* 2019;216:950-965.
3. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Soroida Y, Iwai T, Kondo M, Fujiwara N, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Tanaka Y, Otsuka M, Kato N, Moriya K, Ikeda H, Koike K. Liver stiffness measurements in chronic hepatitis C: Treatment evaluation and risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:921-928.
4. Nakatsuka T, Soroida Y, Nakagawa H, Shindo T, Sato M, Soma K, Nakagomi R, Kobayashi T, Endo M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Yasui M, Shinozaki-Ushiku A, Shiraga K, Asakai H, Hirata Y, Fukayama M, Ikeda H, Yatomi Y, Tateishi R, Inuzuka R, Koike K. Identification of liver fibrosis using the hepatic vein waveform in patients with Fontan circulation. *Hepatol Res* 2019;49:304-313.
5. Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, Wake T, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Shiina S, Koike K. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol* 2019;70:78-86.
6. Fujiwara H, Tateishi K, Kato H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Tanaka Y, Ijichi H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Nakai Y, Koike K. Isocitrate dehydrogenase 1 mutation sensitizes intrahepatic cholangiocarcinoma to the BET inhibitor JQ1. *Cancer Sci* 2018;109:3602-3610.
7. Nakagawa H, Hayata Y, Kawamura S, Yamada T, Fujiwara N, Koike K. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2018;10.
8. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Helicobacter pylori infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3617-3625.
9. Sawai H, Nishida N, Khor SS, Honda M, Sugiyama M, Baba N, Yamada K, Sawada N, Tsugane S, Koike K, Kondo Y, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Taketomi A, Fukai M, Kurosaki M, Izumi N, Kang JH, Murata K, Hino K, Nishina S, Matsumoto A, Tanaka E, Sakamoto N, Ogawa K, Yamamoto K, Tamori A, Yokosuka O, Kanda T, Sakaida I, Itoh Y, Eguchi Y, Oeda S, Mochida S, Yuen MF, Seto WK, Poovorawan Y, Posuwan N, Mizokami M, Tokunaga K. Genome-wide association study

- identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2018;8:7958.
10. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Kishikawa T, Yamagami M, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T, Tanaka E, Koike K. DHX9 regulates production of hepatitis B virus-derived circular RNA and viral protein levels. *Oncotarget* 2018;9:20953-20964.
 11. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T, Tanaka E, Koike K. Hepatitis B virus pathogenesis: Fresh insights into hepatitis B virus RNA. *World J Gastroenterol* 2018;24:2261-2268.
 12. Shimizu K, Soroida Y, Sato M, Hikita H, Kobayashi T, Endo M, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Tateishi R, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter. *Sci Rep* 2018;8:7845.
 13. Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, Takikawa H. Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey. *PLoS One* 2018;13:e0204772.
 14. Tanaka Y, Tateishi R, Koike K. Proteoglycans Are Attractive Biomarkers and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2018;19.
 15. Uchino K, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Shibahara J, Shiina S, Koike K. Serum levels of ferritin do not affect the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation. *PLoS One* 2018;13:e0200943.
- 2) 学会発表
1. 小池和彦. 国民病である肝炎・肝臓の病態解明と克服への歩み. 第 104 回日本消化器病学会総会 (平成 30 年 6 月 15 日、東京)
- H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 1) 特許取得: なし
 - 2) 実用新案登録: なし
 - 3) その他: なし