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

エビデンスの構築・ガイドライン策定

小池 和彦　東京大学医学部附属病院消化器内科　教授
（分担研究者）建石 良介　東京大学大学院医学系研究科がんプロフェッショナル養成プラン　特任講師
（研究協力者）内野 康志　東京大学医学部附属病院消化器内科　助教
（研究協力者）奥新 和也　東京大学医学部附属病院感染制御部　助教
（研究協力者）和気 泰次郎　東京大学大学院医学系研究科消化器内科　大学院生

研究要旨
(1) National Clinical Database(NCD)のプラットフォーム上に構築した肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて2019年7月より新たな患者登録を開始した。2019年末までに初回治療情報7541件、入院情報13179件の登録があり、累計初回治療情報14351人、入院情報21590件に達した。入院を繰り返す中で肝癌患者における非代償性肝硬変合併率は、1回目の 4.3%から4回目の10.4%へと上昇する一方、非代償性肝硬変の入院では、活動性肝癌の合併率は、1回目の17.5%から4回目の22.4%へと上昇するもののその後は低下する傾向が見られた。
(2)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に登録したウイルス性肝炎を背景に持つ肝癌・非代償性肝硬変患者の臨床調査個人票のデータを収集し、解析した。

A. 研究目的

(1)NCD のプラットフォーム上に構築した肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて、頻回入院が必要になる肝癌･非代償性肝硬変症例データを収集する。登録施設に対して、症例登録にともなうインセンティブを支払う。
(2)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業で収集された臨床個人票を収集し分析する。

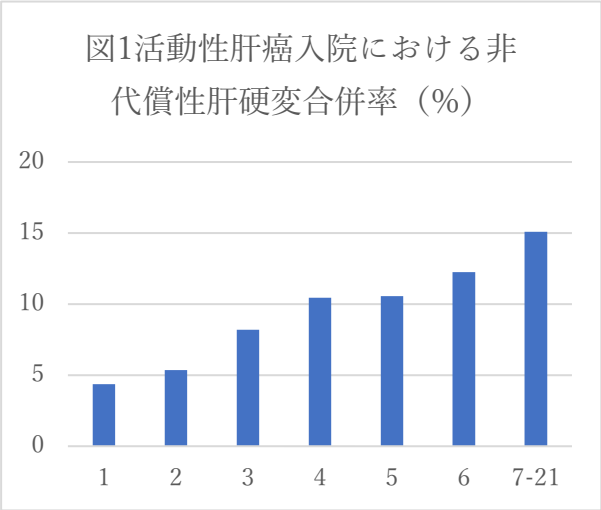
B. 研究方法

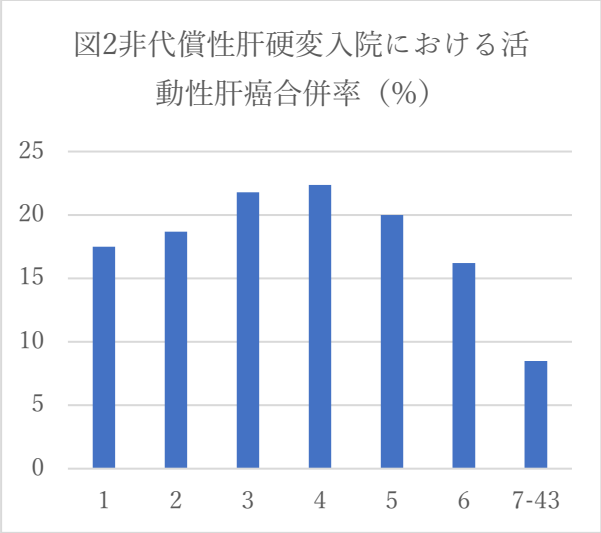
(1) NCD のプラットフォーム上に構築した肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて、同参加施設に対して、登録を依頼した。2020年1月に一旦登録サイトを閉じ、中間解析を行った。
(2)各都道府県から厚労省経由で送付される、臨床調査個人票をデータベースに入力し、基本統計について解析を行った。
（倫理面への配慮）
本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認の下に行われた(承認番号 2018053NI)。

C. 研究結果

(1)2019 年度の有効入力件数は、初回治療情報7541 件、入院情報 13179 件であり、累計初回治療情報 14351 人、入院情報 21590 件分の登録を得た。初回治療情報の内訳は、肝癌 12448 人、非代償性肝硬変 3826 人(重複あり)で、入院情報の内訳は、肝癌 17251 件、非代償性肝硬変5328 件(重複あり)であった。入院ベースの解析では、入院時に活動性肝癌を有していたのは、17251 件、非代償性肝硬変を合併していたのは、

5278 件であり、B 型肝炎合併例がそれぞれ 10.2%、5.9%、C 型肝炎合併例が 29.8%、19.0%であった。





活動性肝炎合併例から見た入院回数ごとの非代償性肝硬変合併率を見たところ、入院回数を増すごとに肝硬変合併率は、1 回目入院の 4.4%から 4 回目以降の 10%超に単調増加している(図 1)一方で、非代償性肝硬変から見た活動性肝癌の合併率は、1 回目入院の 17.5%から 4 回目入院の 23.4%までは単調に増加していたが、それ以降はむしろ減少していた(図 2)。

(2) 2019 年 1 月末までに 32 都道府県において 294 例の登録があった。患者の平均年齢は、71.7±8.8 歳、男性 190 人、女性 103 人(記載漏れ 1 人)、肝癌 200 人(68.0%)、非代償性肝硬変 22 人(7.5%)、両者合併 72 人(24.5%)であり、背景ウイルス肝炎は、B 型 92 人(31.3%)、C 型 197 人(67.0%)、両者合併 5 人(1.7%)であった。

D. 考察

(1)肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリは問題なく機能しており、肝癌・非代償性肝硬変に関する複数回入院の解析に供するデータが収集されている。複数回入院の 8 割近くが肝癌入院であり、純粋な非代償性肝硬変治療目的の入院は少数である。肝癌・非代償性肝硬変ともにウイルス肝炎非合併例が過半数を占めるようになっており、わが国の肝疾患関連入院が大きく変わりつつある事が伺える。

(2)登録患者数は、潜在的な患者数よりも少ないと考えられ、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業のさらなる周知が必要と考えられた。

E. 結論

肝癌・非代償性肝硬変に関する入院毎のデータが順調に収集されている。2018 年 4 月以降のデータであるため、長期的な経過を解析するためには、今後もデータの集積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1）論文発表

1. Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, Izumi N, Tateishi R, Ikeda M, Aikata H, Kawaguchi Y, Wada Y, Numata K, Inaba Y, Kuromatsu R, Kobayashi M, Okusaka T, Tamai T, Kitamura C, Saito K, Haruna K, Okita K, Kumada H. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. J Gastroenterol 2020;55:113-122. [PMID]

31720835

2. Tateishi R, Koike K. Changing etiology of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2020;55:125-126. [PMID] 31473829
3. Kudo M, Izumi N, Kubo S, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Takayama T. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res 2020;50:15-46. [PMID] 31655492
4. Ishigaki K, Hamada T, Nakai Y, Ishigaki Y, Oyama H, Kanai S, Suzuki T, Nakamura T, Sato T, Hakuta R, Saito K, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Tateishi R, Tada M, Koike K. Lenvatinib-induced acute acalculous cholecystitis in a patient with hepatocellular carcinoma. Clin J Gastroenterol 2020. [PMID] 32242306
5. Asaoka Y, Tateishi R, Hayashi A, Ushiku T, Shibahara J, Kinoshita J, Ouchi Y, Koike M, Fukayama M, Shiina S, Koike K. Expression of c-Met in Primary and Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Oncology 2020;98:186-194. [PMID] 31846974
6. Wake T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Tanaka Y, Shiina S, Koike K. Ischemic complications after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors: Liver volume loss and recovery. Hepatol Res 2019;49:453-461. [PMID] 30570810
7. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsuhashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. J Gastroenterol 2019;54:367-376. [PMID] 30498904
8. Sato M, Morimoto K, Kajihara S, Tateishi R, Shiina S, Koike K, Yatomi Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. Sci Rep 2019;9:7704. [PMID] 31147560
9. Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Hasegawa K, Furuse J, Miyayama S, Murakami T, Yamashita T, Kokudo N. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver version 5 (RECICL 2019 revised version). Hepatol Res 2019;49:981-989. [PMID] 31231916
10. 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;49:1109-1113. [PMID] 31336394
11. 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 J. Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. Ann Surg 2019;270:121-130. [PMID] 29608544

２）学会発表

1. Wake T, Tateishi R, Nakagomi R, Kinoshita M, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Koike K. The Improvement of Liver Function in Patients

with Chronic Hepatitis C Who Achieved Sustained Virological Response Was Not Accompanied By Liver Volume Increase. American Association for the Study of the Liver Annual Meeting. 2019/11/10, Boston, USA.

2. Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Mitsuhiko M, Eguchi Y, Toyoda H, Ida Y, Karino Y, Kudo M, Chuma M, Takuma Y, Kaneko S, Kato N, Chayama K, Izumi N, Itoi T, Sakaida I, Komeda H, Umemura T, Ishikawa T, Nakamuta M, Takaki A, Terai S, Ido A, Enomoto N, Yoshida H, Baba T, Torimura T, Hiasa Y, Ogawa C, Takehara T, Kumada T, Koike K. Clinical Significance of Tumor Markers in Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study in Japan. American Association for the Study of the Liver Annual Meeting 2019/11/8 Boston, USA
3. 内野 康志, 建石 良介, 和気 泰次郎, 木下 瑞希, 中込 良, 中塚 拓馬, 南 達也, 佐藤 雅哉, 榎奥 健一郎, 中川 勇人, 椎名 秀一朗, 小池 和彦. Intermediate stage肝癌に対するラジオ波焼灼術　down staging は維持できるか? 第27回日本消化器関連学会週間（2019年11月21日、神戸）
4. 中込 良, 建石 良介, 和気 泰次郎, 木下 瑞希, 中塚 拓馬, 佐藤 雅哉, 南 達也, 内野 康志, 榎奥 健一郎, 中川 勇人, 小池 和彦. C型肝炎ウイルス排除後の肝弾性値の推移　混合線型モデルによる解析. 第27回日本消化器関連学会週間（2019年11月21日、神戸）
5. 建石 良介, 内野 康志, 小池 和彦. 長期生存を目指した肝がん診療の最前線　肝細胞癌ラジオ波焼灼術後の長期生存における肝炎ウイルス因子の影響. 第27回日本消化器関連学会週間（2019年11月21日、神戸）
6. 建石 良介, 内野 康志, 小池 和彦. 成因不明の肝疾患、その実態を探る　本邦の非B非C型肝癌の背景. 第55回日本肝臓学会総会（2019年5月31日、東京）
7. 和気 泰次郎, 建石 良介, 中込 良, 木下 瑞希, 中塚 拓馬, 佐藤 雅哉, 南 達也, 内野 康志, 中川 勇人, 小池 和彦. C型慢性肝炎患者における直接型抗ウイルス薬治療前後の肝体積変化の検討. （2019年5月30日、東京）
8. 佐藤 雅哉, 建石 良介, 小池 和彦. 技術革新がもたらした消化器研究のパラダイムシフト：機械学習モデルを用いた肝癌予測アルゴリズムの有用性の検討. 第105回日本消化器病学会総会（2019年5月11日、金沢）

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：

３）その他：