

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

令和3年度 総括研究報告書

研究代表者 小池 和彦

令和4（2022）年5月

目次

総括研究報告書	3
分担研究報告書	9
・ 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	9
泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長	
・ 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の効率的な周知・広報システムの開発	13
考藤 達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長	
・ 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	15
工藤 正俊 近畿大学医学部 消化器内科 主任教授	
・ エビデンスの構築、ガイドラインの策定：HCV 関連肝細胞癌切除後 DAA 療法および アルコール性肝疾患関連肝細胞癌切除後断酒の意義.....	27
久保 正二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科 准教授	
・ 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	31
宮田 裕章 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 教授	
・ エビデンスの構築・ガイドライン策定	43
長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授	
・ 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及・活用の促進に向けた研究.....	48
江口 有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員	
・ エビデンスの構築・ガイドライン策定	53
吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学 教授	
研究成果の刊行に関する一覧表.....	55

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、ガイドラインの策定

NCD データベースおよび臨床個人票データベースの構築とデータ収集

小池 和彦 東京大学医学部附属病院消化器内科 病院診療医（出向）・名誉教授
（分担研究者）建石 良介 東京大学医学部附属病院消化器内科 講師
（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 特任講師（病院）
（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 特任臨床医

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 2021 年 7 月より新たな患者登録を開始した。2022 年 1 月末までに初回治療情報 5,729 件、入院情報 13,548 件を収集し、累計初回治療情報 27,758 人、入院情報 51,333 件分の臨床情報を収集している。症例の蓄積により初回診断からの複数回入院における治療内容の変遷についての解析が可能となった。特に初回治療時の治療選択と比較して、再発症例を含む入院ベースの解析においては同一のステージでも肝切除よりも低侵襲であるアブレーションが選択されているケースが増加している事が明らかとなった。
- (2) 肝癌・重度肝硬変治療研究促進事業に登録したウイルス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。
- (3) クラウドを基盤としたガイドライン支援システムを開発し、日本肝臓学会肝癌診療ガイドライン 2021 年版作成に用い、上梓した。

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) 肝癌・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。
- (3) 診療ガイドライン作成における査読作業を効率化するシステムを開発する。

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。2022 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。
- (3) Amazon Web Service 上にデータベースを構築し、肝癌診療ガイドライン改訂作業に必要な文献管理、Clinical Question (CQ)管理、文献 1 次・2 次選択、不一致統合などの機能を備えたシステムを構築した。
(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)。

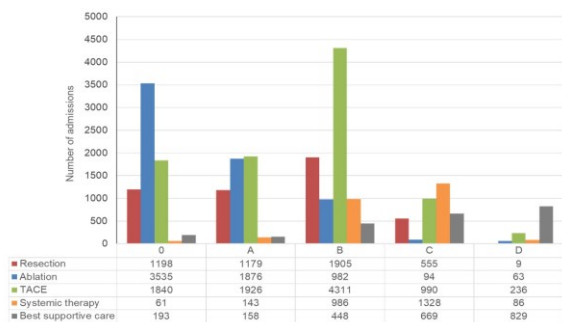
C. 研究結果

(1) 2021 年度の有効入力件数は、初回治療情報 5,729 件、入院情報 13,548 件であり、初年度 (2018 年度) から計 4 期の累計で初回治療情報 27,758 人、入院情報 51,333 件分の登録を得た。

2020 年度登録までのデータセットを活用して詳細な解析を進めた。入院ベースで見た肝癌患者の臨床情報 (29,489 入院) のうち、Child-Pugh 分類 A, B, C は、それぞれ 68%, 20%, 5%, (分類不能 6%)、BCLC stage 分類 0,A,B,C,D はそれぞれ、22%, 17%, 30%, 15%, 5%, (分類不能または非肝細胞癌 11%)であった。背景肝疾患では、B 型、C 型、非 B 非 C 型がそれぞれ 12%, 37%, 42%であった。主な治療法では肝切除が 18%、アブレーションが 23%、経動脈的化学塞栓療法が 34%、全身薬物療法が 11%であった。

さらに、BCLC stage 毎の治療法を評価したところ、BCLC 0/A では肝切除よりもアブレーションが行われる頻度が高かった (図 1)。

図 1 肝細胞癌における BCLC stage 毎の主な治療内容



入院ベースで見た非代償性肝硬変患者の臨床情報 (10,077 入院) のうち、Child-Pugh 分類 A, B, C は、それぞれ 10%, 37%, 46%, (分類不能 8%)、背景肝疾患は、B 型、C 型、非 B 非 C 型がそれぞれ 8%, 25%, 55%であった。治療薬の中では、新しい機序による利尿剤であるバソプレシン受容体 V2 拮抗薬が、従来から使用され

ているループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬に加えて、実に 38%の入院において使用されていた。

(2) 2021 年 4 月より対象となる「高額療養費算定基準額を超えた月」を 4 月から 3 月に短縮し、肝がんの通院治療 (分子標的薬を用いた化学療法※に限る) も新たに対象とした。月あたりの登録件数が 20~40 件程度から 70~90 件程度と倍増していた。

(3) 開発したガイドラインシステムを用いて、「肝癌診療ガイドライン 2021 年版」において文献レビューを行った。1 次スクリーニングの候補論文計 10,790 編を登録したのち、1 次スクリーニングで選択された 1,213 編の論文について PDF ファイルをクラウド上に保管、続いて 2 次スクリーニングをシステム上で行った。各査読者の進捗状況をリアルタイムで把握できるなど、作業の大幅な効率化が可能であった。2021 年 10 月に同ガイドラインを上梓した。

D. 考察

肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリは良好に機能しており、肝癌・非代償性肝硬変に関する複数回入院および治療の解析に供する大規模なデータが引き続き収集されている。肝癌においては、全身薬物療法の普及や、再発症例を含む入院ベースの解析から BCLC stage 0/A において身体的負担の少ないアブレーションが肝切除よりも広く行われている実態が明らかとなった。非代償性肝硬変においては、バソプレシン受容体 V2 拮抗薬などの新規治療薬が日常診療に浸透しつつあることも示された。

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。肝癌の再発症例における治療選択などの診療実態が明らかとなり、ガイドラインの策定に資するデータベースが構築できていると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giulianti F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N. Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival after Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation. *Am J Gastroenterol* 2021;116(8): 1698-708. Epub:2021/04/27 doi: 10.14309/ajg.0000000000001256
2. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S. Report of the 22nd Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013). *Hepatol Res* 2022;52(1): 5-66. Epub:2021/05/30 doi: 10.1111/hepr.13675
3. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Tateishi R, Sanada H. Effectiveness of Ultrasonography for Peripheral Catheter Insertion and Catheter Failure Prevention in Visible and Palpable Veins. *J Vasc Access* 2021: 11297298211022078. Epub:2021/06/03 doi: 10.1177/11297298211022078
4. Hangai S, Kawamura T, Kimura Y, Chang CY, Hibino S, Yamamoto D, Nakai Y, Tateishi R, Oshima M, Oshima H, Kodama T, Moriya K, Koike K, Yanai H, Taniguchi T. Orchestration of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment by Ubiquitous Cellular Protein Tctp Released by Tumor Cells. *Nat Immunol* 2021;22(8): 947-57. Epub:2021/07/10 doi: 10.1038/s41590-021-00967-5
5. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Jsh Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer* 2021;10(3): 181-223. Epub:2021/07/10 doi: 10.1159/000514174
6. Fujiwara N, Kobayashi M, Fobar AJ, Hoshida A, Marquez CA, Koneru B, Panda G, Taguri M, Qian T, Raman I, Li QZ, Hoshida H, Sezaki H, Kumada H, Tateishi R, Yokoo T, Yopp AC, Chung RT, Fuchs BC, Baumert TF, Marrero JA, Parikh ND, Zhu S, Singal AG, Hoshida Y. A Blood-Based Prognostic Liver Secretome Signature and Long-Term Hepatocellular Carcinoma Risk in Advanced Liver Fibrosis. *Med (N Y)* 2021;2(7): 836-50 e10. Epub:2021/07/29 doi: 10.1016/j.medj.2021.03.017
7. Miki N, Inoue S, Shibahara H, Kurazono K, Perard R, Tateishi R. A Cost-Effectiveness Analysis of Lusutrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease in Japan. *JGH Open* 2021;5(8): 879-87. Epub:2021/08/14 doi: 10.1002/jgh3.12597
8. Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Izumiya M, Hanajiri K, Asaoka Y, Kondo Y, Tanaka Y, Otsuka M, Ohki T, Arai M, Tanaka A, Yasuda K, Miura H,

- Ogata I, Kamoshida T, Inoue K, Koike Y, Akamatsu M, Mitsui H, Fujie H, Ogura K, Yoshida H, Wada T, Kurai K, Maekawa H, Obi S, Teratani T, Masaki N, Nagashima K, Ishikawa T, Kato N, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after Hcv Eradication with Antivirals. *Liver Cancer* 2021;10(4): 309-19. Epub:2021/08/21 doi: 10.1159/000513705
9. Kurokawa R, Inui S, Tanishima T, Nakaya M, Kurokawa M, Ishida M, Gonoi W, Amemiya S, Nakai Y, Ishigaki K, Tateishi R, Koike K, Abe O. Incidence and Computed Tomography Findings of Lenvatinib-Induced Pancreatobiliary Inflammation: A Single-Center, Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(35): e27182. Epub:2021/09/04 doi: 10.1097/MD.00000000000027182
 10. Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, Hongo Y, Fujiwara M, Kitanishi Y, Iwasaki K, Takeshima T, Igarashi A. Effects of Lusutrombopag on Post-Invasive Procedural Bleeding in Thrombocytopenic Patients with Chronic Liver Disease. *Adv Ther* 2022;39(1): 379-90. Epub:2021/11/09 doi: 10.1007/s12325-021-01965-7
 11. Nakagomi R, Tateishi R, Mikami S, Wake T, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Shiina S, Koike K. Infectious Complications Related to Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: The Role of Antibiotics. *PLoS One* 2021;16(11): e0259641. Epub:2021/11/20 doi: 10.1371/journal.pone.0259641
 12. Nakatsuka T, Nakagawa H, Hayata Y, Wake T, Yamada T, Nishibatake Kinoshita M, Nakagomi R, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Kudo Y, Tanaka Y, Kishikawa T, Otsuka M, Tateishi R, Koike K. Post-Treatment Cell-Free DNA as a Predictive Biomarker in Molecular-Targeted Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol* 2021;56(5): 456-69. Epub:2021/03/14 doi: 10.1007/s00535-021-01773-4
 13. Nakatsuka T, Tateishi R, Koike K. Changing Clinical Management of Nafld in Asia. *Liver Int* 2021. Epub:2021/08/31 doi: 10.1111/liv.15046
 14. Sato M, Kobayashi T, Soroida Y, Tanaka T, Nakatsuka T, Nakagawa H, Nakamura A, Kurihara M, Endo M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Tateishi R, Koike K, Yatomi Y. Development of Novel Deep Multimodal Representation Learning-Based Model for the Differentiation of Liver Tumors on B-Mode Ultrasound Images. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37(4): 678-84. Epub:2021/12/16 doi: 10.1111/jgh.15763
 15. Uchino K, Tateishi R, Wake T, Kinoshita MN, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors in Patients on Antithrombotic Therapy: A Case-Control Analysis of over 10,000 Treatments. *J Vasc Interv Radiol* 2021;32(6): 869-77. Epub:2021/03/11 doi: 10.1016/j.jvir.2021.02.021
 16. Yamada T, Minami T, Tateishi R, Koike K. Limited Efficacy of Atezolizumab and Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Tyrosine Kinase Inhibitor. *Liver Int* 2021;41(9): 2233-34. Epub:2021/07/22 doi: 10.1111/liv.15010
 17. Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Nouse K, Hasegawa K, Furuse J, Miyayama S, Murakami T,

- Yamashita T, Kokudo N. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver Version 6 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver 2021 Revised Version). *Hepatol Res* 2022;52(4): 329-36. Epub:2022/01/26 doi: 10.1111/hepr.13746
18. Nakatsuka T, Tateishi R, Nakagomi R, Minami T, Koike K. Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease in Japan. *J Hepatol* 2022. Epub:2022/03/16 doi:10.1016/j.jhep.2022.03.002
 19. Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, Iijima H, Hirai T, Takahashi K, Sato M, Tateishi R, Ogawa M, Mori H, Kitano M, Toyoda H, Ogawa C, Kudo M, investigators JAI. Artificial Intelligence (Ai) Models for the Ultrasonographic Diagnosis of Liver Tumors and Comparison of Diagnostic Accuracies between Ai and Human Experts. *J Gastroenterol* 2022;57(4): 309-21. Epub:2022/02/28 doi: 10.1007/s00535-022-01849-9
 20. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsunashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Liver-Related Events after Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *J Gastroenterol* 2022;57(2): 120-32. Epub:2022/01/22 doi: 10.1007/s00535-021-01845-5
 21. Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, Fujiwara M, Kitanishi Y, Iwasaki K, Takeshima T, Igarashi A. Changes in Platelet Counts and Thrombocytopenia Risk in Patients with Chronic Liver Disease with Different Etiologies Using Real-World Japanese Data. *Adv Ther* 2022;39(2): 992-1003. Epub:2021/12/21 doi: 10.1007/s12325-021-02008-x
 22. 建石 良介, 小池 和彦. クラウドを基盤としたガイドライン支援システムの開発と実装. *肝臓* 2021;62(8): 512-15.
- 2) 学会発表
1. 佐藤雅哉, 建石良介, 小池和彦. 超音波 B モード画像での肝腫瘍性病変の良悪性識別におけるマルチモーダル深層学習の有用性の検討. 第 107 回日本消化器病学会総会 (2021 年 4 月 15 日、東京)
 2. 木下瑞希, 建石良介, 小池和彦. B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ治療と肝発癌に関する検討. 第 107 回日本消化器病学会総会 (2021 年 4 月 15 日、東京)
 3. 中塚拓馬, 小林玉宜, 揃田陽子, 中川勇人, 佐藤雅哉, 建石良介, 矢富裕, 小池和彦. 肝静脈波形の定量化を用いた NAFLD の簡便な肝線維化評価法. 日本超音波医学会第 94 回学術集会 (2021 年 5 月 21 日、神戸)
 4. 佐藤雅哉, 建石良介, 小池和彦. 肝疾患におけるビックデータと AI(人工知能)の臨床応用 機械学習技術を用いた SVR 後発癌予測アルゴリズムの有用性の検討. 第 57 回日本肝臓学会総会 (2021 年 6 月 18 日、札幌)
 5. 中込良, 建石良介, 森山慎, 福本剛, 山田友春, 和気泰次郎, 木下瑞希, 中塚拓馬, 佐藤雅哉, 南達也, 榎奥健一郎, 中川勇人, 小池和彦. C 型肝炎 SVR 例における肝弾性値の推移と肝発癌. 第 57 回日本肝臓学

会総会 (2021年6月18日、札幌)

6. 中塚拓馬, 建石良介, 小池和彦. 肝硬度測定値を用いた SVR 後の肝発癌リスク分析 SVR 後肝硬度低下は肝発癌リスク低減を示唆するか? 第 25 回日本肝臓学会大会 (2021年11月4日、神戸)
7. 佐藤雅哉, 建石良介, 小池和彦. 機械学習モデルを用いた肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術後の再発予測の有用性の検討. 第 25 回日本肝臓学会大会 (2021年11月5日、神戸)

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

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

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

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

研究要旨

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療が第一選択薬となっている。武蔵野赤十字病院においてアテゾリツマブとベバシズマブの実臨床における治療効果と有害事象について解析した。全症例 91 例で全生存率は 50%には未達で、progression-free survival (PFS)は 6.3 ヶ月であった。1st line で投与した場合の time to progression(TTP)は 8.8 ヶ月で、second line 以降で投与した TTP の 4.2 ヶ月に比較して有意に長かった。有害事象は開発治験とほぼ同様であり、第一選択として治療を行った場合のアテゾリツマブとベバシズマブの実臨床での有用性が確認された。

A. 研究目的

アテゾリツマブとベバシズマブ併用療法の実臨床での効果と、効果に関与する因子、および有害事象について解析する。

B. 研究方法

武蔵野赤十字病院において切除不能肝細胞癌症例でアテゾリツマブとベバシズマブ併用治療を受けた 91 例において、全生存率(OS)、progression-free survival(PFS)及び time-to-progression (TTP)を検討し、TTP に関与する因子を解析した。

(倫理面への配慮)

ヒトの遺伝子 (DNA) に係わる実験・解析は行わない。臨床データのデータベース構築においては、氏名、年齢など個人情報を連結可能匿名化する。臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法に

おいても上記に準じて同意書を得ている。本研究の遂行においては各研究施設において必要な申請を行い、各種倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

切除不能進行肝細胞癌に対して、武蔵野赤十字病院において 2020 年 10 月より 2022 年 3 月までにアテゾリツマブとベバシズマブ併用治療を行った 91 例（男 70、女 21、平均年齢 74 歳）を対象とした。1st line で投与した 50 例と second line 以降で投与した 41 例について、治療効果や生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)、増悪までの期間(TTP)を検討し、PFS や TTP に関与する因子を解析した。OS はまだ 50%に到達しないため解析できず、6 ヶ月生存率は 90%であった。PFS は中央値 6.3 ヶ月であった。増悪するまでの期間(TTP)を検討したところ、1st line で投与した例では TTP は 8.8 ヶ月であったのに対して、2nd line 以降で投与した例では 4.2 ヶ月であり有意差がみられた（図 1）。

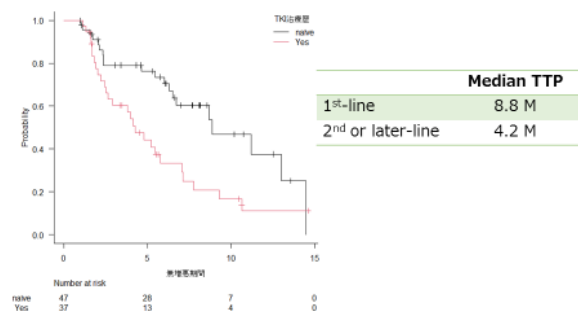


図 1. アテゾリツマブとベバシズマブ投与後の増悪までの期間(TTP) 1st line で投与した例と 2nd line で投与した例の比較

TTP に関与する因子を検討したところ、尿蛋白/クレアチニン比、BCLC ステージ C とベバシズマブの 12 週間以内の休薬と減量が単変量解析で有意であったが、多変量解析を行うと 1st line で投与することのみが有意な因子であった。

有害事象を解析したところ、高血圧、蛋白尿、下痢や肝機能障害などがみられたが、開発試験でみられなかった有害事象は認められなかった。また、ALBI スコアで肝機能の変化を観察したが、投与中に変化はみられなかった。

D. 考察

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療は開発試験とほぼ同様の効果がみられた。実臨床では、二次治療以降でも投与されることが多いが、増悪までの期間(TTP)は、一次治療で投与した場合の方が長く、一次治療で用いることが推奨される薬剤であることが、裏づけられた。

有害事象は既知の報告があるもののみであり、新たに指摘すべき有害事象は認められなかった。

E. 結論

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療は、一次治療として有効性が高く、実臨床では未知の有害事象はみられていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

- Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita N, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Early experience of atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Invest New Drugs* 2022;40:392-402.
- Kirino S, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Yamashita K, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Osawa L, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Dynamic evaluation of hepatocellular carcinoma prediction models in patients with chronic hepatitis B receiving nucleotide/nucleoside analogue treatment. *J Viral Hepat* 2021;28:787-794.
- Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, Joko K, Akahane T, Furuta K, Kobashi H, Kimura H, Yagisawa H, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, Yoshida H, Uchida Y, Tada T, Nakamura S, Yasuda S, Toyoda H, Loomba R, Izumi N. Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment for Patients With Advanced Fibrosis After Eradication of Hepatitis C Virus. *Hepato Comm*. 2021 Oct 22. Doi:10.1002/hep4.1833.
- Tsuchiya K, Kurosaki M, Sakamoto A, Marusawa H, Kojima Y, Hasebe C, Arai H, Joko K, Kondo M, Tsuji K, Sohda T, Kimura

- H, Ogawa C, Uchida Y, Wada S, Kobashi H, Furuta K, Shigeno M, Kusakabe A, Akahane T, Narita R, Yoshida H, Mitsuda A, Ide Y, Matsushita T, Izumi N, On Behalf Of Japanese Red Cross Liver Study Group. The Real-World Data in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib from a Nationwide Multicenter Study. *Cancers* 2021; 13(11):2608.
5. Shun Kaneko, Kaoru Tsuchiya, Yutaka Yasui, Kento Inada, Sakura Kirino, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Takaya Takeguchi, Yuko Takeguchi, Takuya Nagano, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yoshiro Himeno, Akihiko Hoshi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Strategy for advanced hepatocellular carcinoma based on liver function and portal vein tumor thrombosis. *Hepatol Res.* 2020;50(12):1375-1385. doi:10.1111/hepr.13567.
 6. Sakura Kirino, Nobuharu Tamaki, Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki, Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Keiya Watakabe, Mao Okada, Wan Wang, Takao Shimizu, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Yutaka Yasui, Hiroyuki Nakanishi, Kaoru Tsuchiya, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Namiki Izumi, Validation of hepatocellular carcinoma risk scores in Japanese chronic hepatitis B cohort receiving nucleot(s)ide analog. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1595-1601.
 7. Sakura Kirino, Kaoru Tsuchiya, Masayuki Kurosaki, Shun Kaneko, Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mao Okada, Wan Wang, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi. Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *PloS One.* 2020;15(4):e0231828.
 8. Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki, Kouji Joko, Hiroyuki Marusawa, Masahiko Kondo, Yuji Kojima, Yasushi Uchida, Hiroyuki Kimura, Keiji Tsuji, Hitoshi Yagisawa, Atsunori Kusakabe, Haruhiko Kobashi, Takehiro Akahane, Nobuharu Tamaki, Sakura Kirino, Takehiko Abe, Hideo Yoshida, Tomomichi Matsushita, Chitomi Hasebe, Namiki Izumi. Detectable HBV DNA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score. *Sci Rep.* 2020;10(1):13021.
- 2) 学会発表
1. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. Major portal invasion を伴わない切除不能進行肝細胞癌における分子標的薬を用いた治療戦略～多施設共同研究の結果から～ 第 24 回日本肝臓学会大会 シンポジウム 3 肝臓診療の現状と未来 (2020 年 11 月 6 日、神戸)
 2. 高浦健太、黒崎雅之、泉並木. 高齢・早期肝細胞癌に対する RFA 治療成績の検討 第 25 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 10 高齢者に対する消化器癌治療の適応と限界 (2021 年 11 月 6 日、神戸)
 3. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 切除不能肝細胞癌におけるアテゾリツマブ・ベバシズマブ併用療法の実績とレンバチニブ治療例の長期成績の検討 第 25 回日本肝臓学会大会 シンポジウム 1 Multi-MTA～複合免疫療法時代の進行肝臓治療戦略

(2021年11月4日、神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

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

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の効率的な周知・広報システムの開発

考藤 達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長

研究要旨

本邦における肝がん死亡者数は減少傾向にあるが、肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、代償性肝硬変から非代償性肝硬変に移行すると、抗ウイルス治療などの原因療法による改善は困難となる場合が多く、肝硬変自体を回復させる抗肝線維化治療薬も、現時点では実臨床では使用できない。非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療も新薬が開発され患者 QOL は改善しているが、頻回の入院治療が必要である。2018 年 12 月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。利用患者数の増加を目指して、2021 年度から対象患者の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が 3 月以上とされた。

本分担研究では前年度に引き続き、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及を目的として、全国肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）、都道府県肝炎政策担当者、厚生労働省肝炎対策推進室（以下、肝炎室）と肝炎情報センターが開催する全国地域ブロック戦略会議（ハイブリッド開催）、肝炎情報センターが主催する拠点病院間連絡協議会（ハイブリッド開催）、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会（WEB 開催）での制度説明と意見交換を通して、拠点病院、都道府県担当部署における効率的な制度運用方法の提案を行った。今後は、指定要件の効果検証を、都道府県における同制度利用者数調査、肝ナビの利用状況調査結果、同事業実態調査などを基に実施する予定である。

A. 研究目的

肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療においても、寛解・再発を繰り返すために頻回の入院治療が必要である。2018 年 12 月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬

変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）（以下、肝がん肝硬変事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。令和 3 年度から対象患者

の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が3月以上とされた。

本分担研究では肝がん肝硬変事業の制度運用に際して、担当機関（同事業指定医療機関、都道府県肝炎政策担当部署）における問題点・課題を明らかにし、制度運用の効率化を図ることを目的とした。

B. 研究方法

拠点病院担当者、自治体担当者を対象とした肝炎情報センター主催の肝炎政策・対策に係る会議において、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に関する周知と意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

本分担研究は、事業調査によって収集されたデータに基づく解析研究であり、個人情報を取り扱うことはない。したがって厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）を遵守すべき研究には該当しない。

C. 研究結果

2021年10月に全国6箇所で肝炎対策地域ブロック会議をハイブリッド形式で行い、拠点病院担当者、都道府県担当者へ同制度の説明を行った。また、2021年度から指定要件が緩和され、それに伴う事務手続き上の改善点について意見を収集した。同制度は対象患者の選定条件（所得制限、高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために利用しにくい状況が懸念される。制度利用者が増加している自治体・拠点病院からの運用好事例を共有したりすることで、制度理解が深まった。拠点病院連絡協議会（2021年7月、2022年1月）、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会（2022年3月）情報発信力強化会議（2022年2月）においても、同制度利用増加を目指して、事業説明と指

定要件緩和後の変化について意見収集を行った。また、肝ナビに都道府県による同事業指定医療機関の情報を更新した。2021年11月末現在、全都道府県から指定医療機関1,444施設の情報を掲載しており、対象患者の利便性の向上に貢献した。

D. 考察

2018年12月から再発治療を繰り返す肝がん・重度肝硬変患者の経済的補助のために、肝がん肝硬変事業が開始されたが、複雑な制度設計のために患者が利用しにくい状況が懸念されている。令和3年度から指定要件が緩和され、それに伴い受給患者数の増加が見込まれる。同制度の存在を広く一般国民にも周知・広報すること、指定医療機関担当者、都道府県事業担当者が同制度を十分理解すること、肝ナビ等で指定医療機関情報を提供することが、利用者数を増やし利便性を高めるためには重要であることが明らかとなった。

E. 結論

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の利用者数の増加を目指して、関連機関担当者に効率的な運用方法を提案し、肝ナビによる同事業の指定医療機関情報を提供した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表：なし
- 2) 学会発表：なし

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

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

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

工藤 正俊 近畿大学医学部 消化器内科 主任教授

研究要旨

データ収集プラットフォーム整備

A. 研究目的

1. 肝癌重度肝硬変のうち特に肝癌の治療に係る各国の研究状況と診療の実態調査。
2. 肝癌に対する新しい免疫療法薬の効果と安全性を検証し論文報告を行う。

B. 研究方法

1. 肝癌に関する各種国際学会に Web 出席し、各国における各ステージにおける治療成績、治療の適応などにおいて我が国と比較を行った。
2. 新しい薬剤に関する効果と安全性を検証し論文発表を行った。

C. 研究結果

日本の肝癌のサーベイランス、診断、治療は他国と比べて優れているということ、および治療方針なども他国と大きく異なっていることが明らかとなった。

また、免疫療法などは効果があり治癒に持ち込めるケースもあることが判明した。

D. 考察

今後日本において肝癌や重度肝硬変において効率的に進めるためには、患者の経済的サポートも重要と考えられた。

E. 結論

日本の肝癌の診療レベルは世界的に優れているが、更に患者の経済的援助が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kudo M, Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Sato T, Ikawa Y, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2021;111:3759-3769.
2. Hughes DM, Berhane S, de Groot CAE, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Satomura S, Nishida N, Kudo M, Kimura T, Osaki Y, Kolamunage-Dona R, Salvador RA, Bird T, Garcia-Finana M, Johnson P: Serum levels of alpha fetoprotein increased more than 10 years before detection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:162-

- 170.
3. Kudo M, Galle PR, Brandi G, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Llovet JM, Assenat E, Merle P, Chan SL, Palmer DH, Ikeda M, Yamashita T, Vogel A, Huang YH, Abada PB, Yoshikawa R, Shinozaki K, Wang C, Widau RC, Zhu AX: Effect of ramucirumab or best supportive care on ALBI grade in patients with advanced HCC: Results from REACH and REACH-2. *JHEP Reports* 2021;3:100215.(<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100215>).
 4. Ikeda S, Kudo M, Izumi N, Kobayashi M, Azuma M, Meier G, Pan J, Ishii M, Kaneko S: Cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinomas in Japan: An analysis using data from Japanese patients in the REFLECT trial. *Value Health Reg Issues* 2021;24:82-89.
 5. Chen M, Cao J, Hu J, Topatana W, Li S, Juengpanich S, Lin J, Tong C, Shen J, Zhang B, Wu J, Pocha C, Kudo M, Amedei A, Trevisani F, Sung PS, Zaydfudim VM, Kanda T, Cai X: Clinical-radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:38-51.
 6. Kudo M: Impact of multi-drug sequential therapy on survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:1-9.
 7. Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, Hagihara A, Numata K, Aikata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Furuse J, Ikeda M, Morimoto M, Achira M, Kuroda S, Kimura A: Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A Phase II multicenter study. *J Gastroenterol* 2021;56:181-190.
 8. Reig M, Galle PR, Kudo M, Finn R, Llovet JM, Metti AL, Schelman WR, Liang K, Wang C, Widau RC, Abada P, Zhu AX: Pattern of progression in advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. *Liver Int* 2021;41:598-60.
 9. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S: Report of the 21st nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2010–2011). *Hepatol Res* 2021;51:355-405.
 10. Aoki T, Kubota K, Kubo S, Eguchi S, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Matsuyama Y, Murakami T, Kudo M: Analysis of patient outcome after non-curative resection for hepatocellular carcinoma using nationwide survey data in Japan. *World J Surg* 2021;45:607-614.
 11. Minami Y, Minami T, Ueshima K, Yagyu Y, Tsurusaki M, Okada T, Hori M, Kudo M, Murakami T: Three-dimensional radiological assessment of ablative margins in hepatocellular carcinoma: Pilot study of overlay fused CT/MRI imaging with automatic registration. *Cancers* 2021;13:1460.
 12. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle P, Lencioni R, Greten TF, Kudo M, Mandrekar SJ, Zhu AX, Finn RS, Roberts LR, for Panel of AASLD experts on Trial Design in HCC: Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference. *Hepatology* 2021;73:158-191.
 13. Zhu AX, Finn RS, Kang YK, Yen CJ, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Motomura K, Ohno I, Daniele B, Vogel A, Yamashita T, Hsu CH, Gerken G, Bilbruck J, Hsu Y, Liang K,

- Widau RC, Wang C, Abada P, Kudo M: Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. *Brit J Cancer* 2021;124:1388-1397.
14. Minami Y, Kudo M: Image guidance in ablation for hepatocellular carcinoma: Contrast-enhanced ultrasound and fusion imaging. *Front Oncol* 2021;11:593636.
 15. Ryoo BY, Merle P, Kulkarni AS, Cheng AL, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Daniele B, Norquist JM, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Finn RS, Kudo M: Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240. *Cancer* 2021;127:865-874.
 16. Zhang T, Merle P, Wang H, Zhao H, Kudo M: Combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: do we see the light at the end of the tunnel? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10:180-192.
 17. Hagiwara S, Watanabe T, Kudo M, Minaga K, Komeda Y, Kamata K, Kimura M, Hayashi H, Nakagawa K, Ueshima K, Minami Y, Aoki T, Takita M, Morita M, Chishina H, Ida H, Park AM, Nishida N: Clinicopathological analysis of hepatic immune-related adverse events in comparison with autoimmune hepatitis and graft-versus host disease. *Sci Rep* 2021;11:9242.
 18. Kudo M: Combination immunotherapy with anti-VEGF/TKI for hepatocellular carcinoma: Present and future perspective. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10:241-245.
 19. Hajiev S, Allara E, Motedayen-Aval L, Arizumi T, Bettinger D, Pirisi M, Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Giordano L, Kudo M, Thimme R, Park JW, Taddei TH, Kaplan DE, Ramaswami R, Pinato DJ, Sharma R: Impact of age on sorafenib outcomes in hepatocellular carcinoma: an international cohort study. *Brit J Cancer* 2021;124:407-413.
 20. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M, On behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan): What can be done to solve the unmet clinical need of hepatocellular carcinoma patients following lenvatinib failure? *Liver Cancer* 2021;10:115-125.
 21. Hajiev S, Allara E, Motedayen-Aval L, Arizumi T, Bettinger D, Pirisi M, Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Giordano L, Kudo M, Thimme R, Park JW, Taddei TH, Kaplan DE, Ramaswami R, Pinato DJ, Sharma R: Correction: Impact of age on sorafenib outcomes in hepatocellular carcinoma: an international cohort study. *Brit J Cancer* 2021;124:1611.
 22. Kudo M: Sequential therapy for hepatocellular carcinoma after failure of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer* 2021;10:85-93.
 23. Okusaka T, Ikeda K, Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Cheng AL, Piscaglia F, Kobayashi M, Sung M, Chen M, Wyrwicz L, Yoon JH, Ren Z, Mody K, Dutcus C, Tamai T, Ren M, Hayato S, Kumada H: Safety and efficacy of lenvatinib by starting dose based on body weight in

- patients with unresectable hepatocellular carcinoma in REFLECT. *J Gastroenterol* 2021;56:570-580.
24. Kudo M, Ikeda M, Galle P, Yamashita T, Finn RS, Liang K, Wang C, Sakaguchi S, Abada P, Widau RC, Zhu AX: Ramucirumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: outcomes by treatment-emergent ascites. *Hepatol Res* 2021;51:715-721.
 25. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, Kudo M, On behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan): Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: Early clinical experience. *Cancer Rep* 2021;5(2):e1464.
 26. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M: Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:991-1001.
 27. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydłowska M, Gupta R, Qiu M, Deczkowska A, Weiner A, Müller F, Youssuf S, Sinha A, Friebel E, Engleitner T, Lenggenhager D, Heide D, Moncsek A, Stirm K, Kosla J, Prokosch S, Rothermel U, Dudek M, Kotsiliti E, O'Connor T, Leone V, Inverso D, Jansen J, Singh I, Yabal M, Castet F, Montironi C, Haber PK, Torrecilla S, Eichwald V, Jugold M, Ollinger R, Matter M, Terracciano L, Tiniakos D, Bedossa P, Cockell S, Younes R, Vacca M, Marra F, Schattenberg JM, Allison M, Bugianesi E, Ratzu V, Rimassa L, Daly AK, Scheiner B, Romej K, Kirstein MM, Vogel A, Peck-Radosavljevic M, Hucke F, Finkelmeier F, Waidmann A, Bueter M, Roessler F, Schmid J, Müllhaupt B, Kaeser R, Boettler T, Thimme R, Siebenhüner A, De Dosso S, Augustin HG, Schietinger A, Groth C, Umansky V, Billeter A, Müller-Stich B, Mallm JP, Mei H, Schulz A, Luedde T, Ringelhan M, Malek N, Spahn S, Bitzer M, Schirmacher P, Longerich T, Ranbari N, Dufour JF, Marron TU, Kaseb A, Kudo M, Huang YH, Teijeiro A, Djouder N, Weber A, Marche P, Pinato DJ, Decaens T, Jilkova ZM, Rad R, Mertens JC, Unger K, Meissner F, Roth S, Claassen M, Anstee QM, Amit I, Knolle P, Becher B, Llovet JM, Heikenwalder M: NASH limits anti-tumor surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021;592:450-456.
 28. Kudo M, Lim HY, Cheng AL, Chao Y, Yau T, Ogasawara S, Kurosaki M, Morimoto N, Ohkawa K, Yamashita T, Lee KH, Chen E, Siegel AB, Ryoo BY: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of Asian Patients in the Phase 3 KEYNOTE-240 trial. *Liver Cancer* 2021;10:275-284.
 29. Kudo M, Motomura K, Wada Y, Inaba Y, Sakamoto Y, Kurosaki M, Umeyama Y, Kamei Y, Yoshimitsu J, Fujii Y, Aizawa M, Robbins PB, Furuse J: Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results

- from the phase 1b VEGF Liver 100 trial. *Liver Cancer* 2021;10:249-259.
30. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T, on behalf of the HCC Expert Panel of the Japan Society of Hepatology: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2020 update. *Liver Cancer* 2021;10:181-223.
 31. Kudo M: Surveillance, diagnosis, treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in Japan: 2021 update. *Liver Cancer* 2021;10:167-180.
 32. Vogel A, Qin S, Kudo M, Su Y, Hudgens S, Yamashita T, Yoon JH, Fartoux L, Simon K, López C, Sung M, Mody K, Otsuka T, Tamai T, Bennett L, Meier G, Breder V: Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:649-658.
 33. Hagiwara S, Nishida N, Ueshima K, Yoshida A, Minami Y, Kudo M: Comparison of efficacy and safety of the treatment of entecavir and switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in chronic hepatitis B: Long term effects of the prospective study. *Hepatol Res* 2021;51:767-774.
 34. Kudo M: Impaired response to immunotherapy in non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma? *Liver Cancer* 2021;10:289-295.
 35. Morita M, Nishida N, Sakai K, Aoki T, Chishina H, Takita M, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K, Nishio K, Kobayashi Y, Kakimi K, Kudo M: Immunological microenvironment predicts the survival of the patients with hepatocellular carcinoma treated with anti-PD-1 antibody. *Liver Cancer* 2021;10:380-393.
 36. Kudo M: Lack of response to immunotherapy in non-alcoholic steatohepatitis related hepatocellular carcinoma. *Hepatobil Surg Nutr* 2021;10:522-525.
 37. Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, Hasegawa K, Izumi N, Murakami T, Kudo M, Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Yamashita T, Takayama T, Kokudo N, Kubo S: Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Hepatol Res* 2021;51:890-901.
 38. Hiraoka A, Kumada T, Hatanaka T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohma H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, Ogawa C, Tamai T, Kakizaki S, Nagashima T, Ueno T, Tojima H, Takizawa D, Naganuma A, Okubo T, Kudo M: Therapeutic efficacy of lenvatinib as third line treatment following regorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma progression. *Hepatol Res* 2021;51:880-889.
 39. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Tani J, Kariyama K, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Aoki T, Anaka T, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A,

- Nagano T, Itokawa N, Arai T, Okubo T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Hiasa Y, Kudo M, the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group: Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: Multi-center retrospective study. *Sci Rep* 2021;11:16663. doi.org/10.1038/s41598-021-96089-x
40. Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, Choo SP, El-Khoueiry AB, Kuromatsu R, El-Rayes B, Numata K, Itoh Y, Di Costanzo F, Crysler O, Reig M, Shen Y, Neely J, Tschaika M, Wisniewski T, Sangro B: CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609.
 41. Minami Y, Morita M, Chishina H, Aoki T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M: Can the entire ablative hyperechoic zone be regarded as a necrotic lesion after radiofrequency ablation of the liver? *Ultrasound Med Biol* 2021;47:2930-2935.
 42. Finn RS, Kudo M, Cheng AL, Wyrwicz L, Ngan RKC, Blanc JF, Baron AD, Vogel A, Ikeda M, Piscaglia F, Han KH, Qin S, Minoshima Y, Kanekiyo M, Ren M, Dairiki R, Tamai T, Dutcus CE, Ikezawa H, Funahashi Y, Evans TRJ: Pharmacodynamic biomarkers predictive of survival benefit with lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma: From the Phase 3 REFLECT study. *Clin Cancer Res* 2021;27:4848-4858.
 43. Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, David WM Tai, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J, Kim TY, Standifer N, He P, Parmd MM, Negro A, Kudo M, Abou-Alfa GK: Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Randomized expansion of a Phase I/II study. *J Clin Oncol* 2021;39:2991-3001.
 44. Vogel A, Merle P, Verslype C, Finn RS, Zhu AX, Cheng AL, Chan SL, Yau T, Ryou BY, Knox J, Daniele B, Qin S, Wei Z, Miteva Y, Malhotra U, Siegel AB, Kudo M: ALBI score and outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: post hoc analysis of the randomized controlled trial KEYNOTE-240. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211039928. doi:10.1177/17588359211039928.
 45. Gandhi M, Ling WH, Chen CH, Lee JH, Kudo M, Chanwat R, Strasser SS, Xu Z, Lai SH, Chow PK: Impact of COVID-19 on hepatocellular carcinoma management: A multicountry and region study. *J Hepatocell Carcino* 2021;8:1159-1167.
 46. Kudo M: Adjuvant immunotherapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:399-403.
 47. Vogel A, Frenette C, Sung M, Daniele B, Baron A, Chan SL, Blanc JF, Tamai T, Ren M, Lim HJ, Palmer DH, Takami Y, Kudo M: Baseline liver function and subsequent outcomes in the phase 3 REFLECT study of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:510-521.
 48. Hagiwara S, Nishida N, Kudo M: Improved tumor response to lenvatinib re-treatment after failure of immune checkpoint inhibitors in a patient with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:535-538.
 49. Kudo M, Finn R, Morimoto M, Rau KM, Ikeda M, Yen CJ, Galle PR, Llovet J, Daniele B, Lim

- HY, McIlwain DW, Yoshikawa R, Nakamura K, Liang K, Wang C, Abada P, Widau RC, Zhu AX: Ramucirumab for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: pooled results from two phase 3 studies (REACH and REACH-2). *Liver Cancer* 2021;10:451-460.
50. Yamashita Y, Shimokawa T, Ashida R, Dietrich CF, D'Onofrio M, Hirooka Y, Kudo M, Mori H, Sofuni A, Kitano M: Value of low-mechanical-index contrast-enhanced transabdominal ultrasound for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2021;47:3315-3322.
 51. Galle PR, Kudo M, Llovet JM, Finn RS, Karwal M, Pezet D, Kim TY, Yang TS, Lonardi S, Tomasek J, Phelip JM, Toucheffeu Y, Koh SJ, Stirnimann G, Liang K, Ogburn KD, Wang C, Abada P, Widau RC, Zhu AX: Ramucirumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: Impact of liver disease etiology. *Liver Int* 2021;41:2759-2767.
 52. Kudo M: Changing the treatment paradigm for hepatocellular carcinoma using atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Cancers* 2021;13:5475. doi:10.3390/cancers13215475.
 53. Hagiwara S, Nishida N, Ueshima K, Minami Y, Komeda Y, Aoki T, Takita M, Morita M, Chishina H, Yoshida A, Ida H, Kudo M: Accumulation of genetic and epigenetic alterations in the background liver and emergence of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cells* 2021;10:3257. doi: 10.3390/cells10113257
 54. Sakai K, Sakurai T, De Velasco MA, Nagai T, Chikugo T, Ueshima K, Kura Y, Takahama T, Hayashi H, Nakagawa K, Kudo M, Nishio K: Intestinal microbiota and gene expression reveal similarity and dissimilarity between Immune-mediated colitis and ulcerative colitis. *Front Oncol* 2021;11:763468. doi:10.3389/fonc.2021.763468
 55. Kudo M: A novel treatment strategy for patients with Intermediate-stage HCC who are not suitable for TACE: Upfront systemic therapy followed by curative conversion. *Liver Cancer* 2021;10:539-544.
 56. Fessas P, Naeem M, Pinter M, Marron TU, Szafron D, Balcar L, Scheiner B, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Navaid M, Lee PC, Bulumulle A, Yu B, Paul S, Nimkar N, Bettinger D, Hildebrand H, Yehia M, Pressiani T, Personeni N, Nishida N, Kudo M, Kaseb A, Huang YH, Ang C, Pillai A, Rimassa L, Naqash AR, Sharon E, Cortellijni A, Pinato DJ: Early antibiotic exposure is not detrimental to therapeutic effect from immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:583-592.
 57. Aoki T, Nishida N, Ueshima K, Morita M, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Minami Y, Yamada A, Sofue K, Tsurusaki M, Kudo M: Higher enhancement intrahepatic nodules on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a poor responsive marker of anti-PD-1 / PD-L1 monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:615-628.
 58. Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Tada T, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Michitaka K, Hiasa Y, Kudo M,

- on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan): Clinical importance of muscle volume in lenvatinib for hepatocellular carcinoma: analysis adjusted with inverse probability weighting. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1812-1819.
59. Koh DM, Ba-Ssalamah A, Brancatelli G, Fananapazir G, Fiel MI, Goshima S, Ju SH, Kartalis N, Kudo M, Lee JM, Murakami T, Seidensticker M, SirlinCB, Tan CH, Wang J, Yoon JH, Zeng M, Zhou J, Taouli B: Consensus report from the 9th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging: applications of gadoxetic acid-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2021;31:5615-5628.
 60. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giulante F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N: Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and ablation. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1698-1708.
 61. Muhammed A, Fulgenzi CAM, Pinter M, Balcar L, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Navaid M, Naqash AR, Gampa A, Vincenzi B, Silletta M, Pillai A, Wang Y, Muzaffar M, Khan U, Huang YH, Bettinger D, Abugabal YI, Kaseb A, Pressiani T, Personeni N, Rimassa L, Nishida N, Tommaso LD, Kudo M, Vogel A, Mauri FA, Cortellini A, Sharma R, D'Alessio A, Pinato DJ: The systemic inflammatory response identifies patients with adverse clinical outcome from immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancers* 2021;14:186. doi:10.3390/cancers14010186.
- 2) 学会発表
1. Fessas P, Naeem M, Marron TU, Szafron D, Sharon E, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Naqash AR, Peeraphatdit T, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Navaid M, Lee CJ, Lee PC, Bulumulle A, Yu B, Paul S, Nimkar N, Bettinger D, Hildebrand H, Abugabal YI, Pressiani T, Personeni N, Nishida N, Kudo M, Kaseb A, Huang YH, Ang C, Pillai A, Rimassa L, Pinato DJ: Early antibiotic exposure delays disease progression following immune checkpoint inhibitor therapy for hepatocellular carcinoma: evidence from an observational study. American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR 2021), April 10-15, 2021. (Virtual Meeting).
 2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Lim HY, Breder VV, Merle P, Kaseb AO, Li D, Feng YH, Verret W, Nicholas A, Li L, Ma N, Zhu AX, Cheng AL: IMbrave150: updated efficacy and safety by risk status in patients (pts) receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR 2021), April 10-15, 2021. (Virtual Meeting)
 3. Kudo M, Ueshima K, Nakahira S, Nishida N, Ida H, Minami Y, Kobayashi S, Umeda M, Tsurusaki M, Chiba Y, Yoshimura K, Sakai K, Nishio K: Adjuvant nivolumab for hepatocellular carcinoma (HCC) after surgical resection (SR) or radiofrequency ablation (RFA) (NIVOLVE): A phase 2 prospective

- multicenter single arm trial and exploratory biomarker analysis. American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021), June 4-8, 2021 (Online).
4. Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, Shimada M, Inomata M, Kaneko S, Baba H, Koike K, Omata M, Makuuchi M, Matsuyama Y, Kokudo N: A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021), June 4-8, 2021 (Online).
 5. Zhu AX, Llovet JM, Kobayashi M, Ikeda M, Gerolami R, Pracht M, Sung MW, Baron AD, Kudo M, Meyer T, Okusaka T, Kumada H, Kaneko S, Hoshi T, Saito K, Li SD, Funahashi Y, Minoshima Y, Dubrovsky L, Finn RS: Exploratory circulating biomarker analyses: lenvatinib plus pembrolizumab in a phase 1b trial in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021), June 4-8, 2021 (Online).
 6. Laethem JLV, Borbath I, Karwal M, Verslype C, Vlierberghe HV, Kardosh A, Zagonel V, Stal P, Sarker D, Palmer DH, Vogel A, Edeline S, Cattan S, Kudo M, Cheng AL, Ogasawara S, Siegel AB, Chisamore MJ, Wang A, Zhu AX: Pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase 2 KEYNOTE-224 study. American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021), June 4-8, 2021 (Online).
 7. Llovet JM, Singal AG, Villanueva A, Finn RS, Kudo M, Galle PR, Wang C, Widau RC, Gugel EG, Zhu AX: Prognostic and predictive factors in patients treated with ramucirumab (RAM) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): results from two Phase III trials. American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021), June 4-8, 2021 (Online).
 8. Matilla A, Sangro B, El-Khoueiry AB, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, Choo SP, Kuromatsu R, El-Rayes B, Numata K, Itoh Y, De Costanzo F, Crysler O, Reig M, Shen Y, Yao J, Neely J, Tschaike M, Kudo M: CheckMate 040: long-term efficacy and safety of nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma: associations between baseline biomarker analyses and outcomes. The International Liver Congress 2021 (EASL 2021), June 23-26, 2021.
 9. Peck-Radosavljevic M, Lencionia R, Ozgurdal K, Kudo M: Sorafenib in extended patient populations in real-world clinical practice: Baseline characteristics from OPTIMIS and GIDEON. 23rd World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGI 2021), June 30-July 3, 2021.
 10. Kudo M: Relatlimab + nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma who are naive to immuno-oncology therapy but progressed on tyrosine kinase inhibitors, a phase 2, randomized, open-label study: RELATIVITY-073. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (ESMO-GI 2021), June 30-July 3, 2021 (Virtual).
 11. Li D, Cheng AL, Lim HY, Llovet JM, Zhu Y, Hatogai K, Siegel AB, Kudo M: Pembrolizumab/Quavonlimab coformulation in combination with lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma: Phase 2 trial in progress. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (ESMO-GI 2021), June 30-July 3, 2021 (Virtual).

12. Trojan J, Meyer T, Yau T, Melero I, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Soleymani S, Yao J, Neely J, Tschaika M, Welling III TH, Sangro B, El-Khoueiry A: cNivolumab (NIVO) in sorafenib (SOR)-naive and -experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): 5-year follow-up from CheckMate 040 cohorts 1 and 2. The International Liver Cancer Association (ILCA 2021), September 2-5, 2021
13. Kudo M, Finn RS, Cheng AL, Zhu AX, Ducreux M, Galle P, Gaillard VE, Nicholas A, Vogel A: IMbrave150: Albumin-bilirubin grade analyses in a phase III study of atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. The International Liver Cancer Association (ILCA 2021), September 2-5, 2021
14. Kudo M, Lencionia R, Ozgurdal K, Peck-Radosavljevic M: Sorafenib in extended patient populations in real-world clinical practice: Baseline characteristics from OPTIMIS and GIDEON. The International Liver Cancer Association (ILCA 2021), September 2-5, 2021.
15. Lim HY, Merle P, Ikeda M, Masi G, Finn RS, Frenette C, Klumpen HJ, Kim YJ, Gerolami R, Kurosaki M, Numata K, Zebger-Gong H, Fiala-Buskies S, Ozgurdal K, Kudo M, Qin S: Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in routine clinical practice: Updated interim analysis of the prospective observational REFINE study. The International Liver Cancer Association (ILCA 2021), September 2-5, 2021.
16. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder VV, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Shao H, Liu J, Li L, Zhu AX, Cheng AL: IMbrave150: updated efficacy and safety by risk status in patients (pts) receiving atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). National meeting of the German Society of Hematology & Oncology, September 13-18, 2021.
17. Ikeda M, Yamashita T, Ogasawara S, Kudo M, Inaba Y, Morimoto M, Tsuchiya K, Shimizu S, Kojima Y, Hiraoka A, Nouso K, Aikata H, Numata K, Sato T, Okusaka T, Furuse J: Multicenter Phase II trial of lenvatinib plus hepatic intra-arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma: LEOPARD. European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, September 16-21, 2021.
18. Kudo M, Finn RS, Zhu AX, Sung MW, Baron AD, Okusaka T, Kobayashi M, Kumada H, Kaneko S, Pracht M, Meyer T, Nagao S, Saito K, Mody K, Dubrovsky L, Llovet JM: A phase 1b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Study 116 follow-up analysis. ESMO Immuno-Oncology Congress 2021, Geneva, Switzerland, December 8-11, 2021.
19. Kudo M, Ueshima K, Nakahira S, Nishida N, Ida H, Minami Y, Nakai T, Wada H, Kubo S, Ohkawa K, Morishita A, Nomi T, Ishida K, Kobayashi S, Umeda M, Tsurusaki M, Chiba Y, Yoshimura K, Sakai K, Nishio K: Final results of adjuvant nivolumab for hepatocellular carcinoma (HCC) after surgical resection (SR) or radiofrequency ablation (RFA) (NIVOLVE): A phase 2 prospective multicenter single-arm trial and exploratory biomarker analysis. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.

20. Kudo M, Guo Y, Hua Y, Zhao M, Xing W, Zhang Y, Liu R, Ren Z, Gu S, Lin Z, Lv W, Wang Y, Dong J: TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization combined with atezolizumab + bevacizumab or on-demand transarterial chemoembolization alone in patients with untreated hepatocellular carcinoma. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
21. Ueshima K, Ishikawa T, Saeki I, Morimoto N, Aikata H, Tanabe N, Inaba Y, Wada Y, Kondo Y, Tsuda M, Nakao K, Ikeda M, Moriguchi M, Ito T, Kobayashi M, Koga H, Hino K, Suzuki Y, Yoshimura K, Kudo M: Transcatheter arterial chemoembolization therapy in combination strategy with lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACTICS-L) in Japan: Final analysis. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
22. El-Khoueiry AB, Llovet J, Vogel A, Madoff DC, Finn RS, Ogasawara S, Ren Z, Mody K, Li JJ, Siegel AB, Dubrovsky L, Kudo M: LEAP-012 trial in progress: Transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) not amenable to curative treatment. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
23. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Tu DV, De Toni EN, Rimassa L, Breder VV, Vasilyev A, Heurgue A, Tam V, Mody K, Thungappa SC, He P, Negro A, Sangro B: Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
24. Finn RS, Kudo M, Klumpen HJ, Lim HY, Merle P, Ikeda M, Masi G, Frenette CT, Kim YJ, Gerolami R, Kurosaki M, Numata K, Pisarenko J, Ozgurdal K, Qin S: Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in routine clinical practice: Exploratory analysis of overall survival (OS) in the prospective, observational REFINE study. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
25. Lim HY, Heo J, Kim TY, Meng W, Tai D, Kang YK, Lau G, Kudo M, Tak WY, Watras M, Ali SK, Negro A, Abou-Alfa GK, Kelley RK: Safety and efficacy of durvalumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: Results from the phase 2 study 22 (NCT02519348). Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2022), San Francisco, USA, January 20-22, 2022.
26. Finn RS, Kudo M, Kim YJ, Lim HY, Merle P, Ikeda M, Masi G, Frenette CT, Klumpen HJ, Gerolami R, Kurosaki M, Numata K, Pisarenko J, Khan J, Ozgurdal K, Qin S: Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in routine clinical practice: Exploratory analysis of safety and overall survival in the prospective, observational REFINE study. EASL Liver Cancer Summit 2022, Estoril, Portugal, February 3-5, 2022.
27. Talbot T, D'Alessio A, Pinter M, Balcar L, Scheiner B, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Muzaffar M,

Fulgenzi CAM, Amara S, Naqash AR, Gampa A, Pillai A, Wang Y, Khan U, Lee PC, Huang YH, Bengsch B, Bettinger D, Abugabal YI, Kaseb A, Pressiani T, Personeni N, Rimassa L, Nishida N, Kudo M, Weinmann A, Galle PR, Muhammed A, Cortellini A, Vogel A, Pinato DJ: Progression patterns and therapeutic sequencing following immune checkpoint inhibition for HCC: an observational study. EASL Liver Cancer Summit 2022, Estoril, Portugal, February 3-5, 2022.

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

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、ガイドラインの策定：HCV 関連肝細胞癌切除後 DAA 療法および
アルコール性肝疾患関連肝細胞癌切除後断酒の意義

久保 正二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 准教授
(研究協力者) 竹村 茂一 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
(研究協力者) 田中 肖吾 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
(研究協力者) 新川 寛二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

研究要旨

(1) HCV 関連肝細胞癌（肝癌）切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤（DAA）療法の意義を検討した。DAA-SVR 後肝癌と診断された 23 例を術前 DAA 群、肝癌切除後 DAA を投与し SVR となった 20 例を術後 DAA 群、DAA 療法非施行の 10 例を対照群とし、その治療成績を比較した。その結果、術前 DAA 群の術後無再発生存率は、術後 DAA 群および対照群のそれらに比較して高値であった。また、術前 DAA および術後 DAA 群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。肝切除後 DAA 療法は肝癌再発を抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持（術 1 年後 ALBI grade I）できることによって長期生存に寄与した。(2) アルコール性肝疾患併存肝癌切除後成績に及ぼす術後断酒の意義を検討した。アルコール性肝疾患関連肝癌切除 92 例のうち、術後 1 ヶ月あたり 1 日未満かつアルコール摂取量 20g 未満の場合、術後断酒と定義したところ、飲酒群は 36 例および断酒群は 56 例であった。両群の術後無再発生存率に差はみられなかったが、断酒群の術後累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善すると考えられた。

A. 研究目的

(検討 1) C 型肝炎ウイルス (HCV) 関連肝細胞癌（肝癌）切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤 (DAA) 療法の意義を検討した。

(検討 2) アルコール性肝疾患併存肝細胞癌に対する肝切除術後断酒の意義を検討した。

SVR となった 20 例を術後 DAA 群、DAA 療法非施行の 10 例を対照群とした。これら 3 群における肝機能の推移、術後無再発生存率、再発危険因子、術後累積生存率および予後不良因子を比較し、DAA 療法の意義を検討した。

(検討 2) アルコール性肝疾患併存肝癌切除後成績に及ぼす術後断酒の意義を検討した。対象はアルコール性肝疾患を背景とした肝癌対して根治切除可能であった初回肝切除 92 例であった。アルコール性肝疾患の診断基準は①HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性、②非ウイルス性

B. 研究方法

(検討 1) 対象は初発 C 型肝炎関連肝癌 (HCV 抗体陽性) に対し肝切除を施行した症例のうち、DAA-SVR 後肝癌と診断された 23 例を術前 DAA 群、肝癌切除後 DAA を投与し

慢性肝疾患の診断がない、および③1日あたりアルコール摂取量 60g 以上とした。また、術後 1 ヶ月あたり 1 日未満かつアルコール摂取量 20g 未満の場合、術後断酒と定義したところ、飲酒群は 36 例および断酒群は 56 例であった。それら 2 群の術後無再発および累積生存率、死因および再発部位と肝内再発時の初回治療を比較し、術後断酒の意義を検討した。

なお、検討 1 および 2 は大阪市立大学倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

(検討 1) 3 群の臨床的因子に差はみられなかったが、術前 DAA 群でアルブミン値が高く、AST、ALT および APRI 値は低かった。また、術前 DAA 群で腫瘍径が小さかった。術後 DAA 群で、術 1 年後に AST、ALT および APRI が低下していた。一方、対照群では Child-Pugh 分類や ALBI grade が術後進行した症例がみられた。術前 DAA 群の術後無再発生存率群は、術後 DAA 群および対照群のそれらに比較して高値であった。なお、再発形式の差はみられなかった。多変量解析による再発危険因子は術後 DAA 群、対照群、UICC stage であった。術前 DAA および術後 DAA 群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。多変量解析により予後不良因子は術 1 年後 ALBI grade であった。死因をみると、対照群において肝不全による死亡例がみられた。肝切除後 DAA 療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) できることによって肝癌切除後長期生存に寄与した。

(検討 2) 飲酒群に比較して、断酒群では BMI 高値例が少なく、腫瘍径 3cm 以上例が少なく、大量肝切除例が多かった。周術期成績に差はみられなかった。両群の無再発生存率に差はみられなかったが、断酒群の累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。単変量解析および多変量解析において、術後断酒が予後良好因

子であった。飲酒群に比較し、断酒群では肝臓関連死 (肝癌および肝硬変死) が少なかった。また、断酒群に比較し、飲酒群では Child-Pugh スコアの悪化 (A から B) 例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌切除後長期予後が改善すると考えられた。

D. 考察

術前 DAA によって SVR 後に診断された肝癌の予後は、HCV 陽性例に比較して良好であることは報告してきた。今回、術後 DAA 療法の意義をさらに検討した。その結果、術後 DAA 療法は肝癌再発を抑制しなかったものの、術後の肝機能を改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) することにより、肝不全による死亡はみられず、術後累積生存率が向上した。したがって術後 DAA は肝癌切除後成績を向上させる意義があると考えられた。一方、アルコール性肝疾患併存肝癌において、術後断酒によって術後無再発生存率に差はみられなかったものの、累積生存率は向上した。また、肝臓関連死 (肝癌および肝硬変) が減少し、飲酒群では Child-Pugh スコアの悪化 (A から B) 例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善させる意義があると考えられた。

E. 結論

肝癌切除後 DAA 療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) できることによって術後長期生存に寄与した。アルコール性肝疾患併存肝癌切除例において、肝癌切除後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、癌術後長期予後を改善した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawaguchi Y, Kubo S, et al. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and ablation. *American Journal of Gastroenterology* 2021;116 (8):1698-1708
2. Iida H, Kubo S, et al. Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;5 (5):701-710
3. Kaibori M, Kubo S, et al. Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Hepatology Research* 2021;51 (8):890-901
4. Tanaka S, Kubo S, et al. Postoperative direct-acting antiviral treatment after liver resection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2021;51 (11):1102-1114
5. Kinoshita M, Kubo S, et al. Impact of advancing age on the status and risk of postoperative infection after liver resection. *World Journal of Surgery* 2021;45 (11):3386-3394
6. Shirai D, Kubo S, et al. Impact of alcohol abstinence on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with alcohol-related liver disease. *Annals of Medicine and Surgery (London)* 2021;68:102644
7. Shinkawa H, Kubo S, et al. The prognostic impact of tumor differentiation on recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma is dependent on tumor size. *Liver Cancer* 2021;10 (5):461-472
8. Kinoshita M, Kubo S, et al. Indications of laparoscopic repeat liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;6 (1):119-126
9. Ishihara A, Kubo S, et al. Superiority of laparoscopic liver resection to open liver resection in obese individuals with hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;6 (1):135-148
10. Matsui T, Kubo S, et al. Identification of microRBA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in non-viral hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2021; 52 (1):93-104
11. Shinkawa H, Kubo S, et al. Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: a multicenter study based on propensity score analysis. *Surgery (in press)*
12. Kubo S, et al. Liver Cancer Study Group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Cancer (in press)*

2) 学会発表

1. Tanaka S, Kubo S, et al. Development of nomogram to predict postoperative loss of independence following liver resection in older adults: a prospective multicenter study with Bootstrap analysis. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
2. Shinkawa H, Kubo S, et al. Management of infectious complications after hepatic resection. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
3. Kinoshita M, Kubo S, et al. Laparoscopic

- liver resection for the posteriorsuperior segmens-standardized technique with caudal vie and transthoracic intercostal trocar. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
4. 田中肖吾、久保正二、他. 直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス学的著効後に指摘された C 型肝炎関連肝細胞癌の外科治療成績：傾向スコアマッチングによる比較検討. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 5. 竹村茂一、久保正二、他. 進行肝がんに対する分子標的薬治療における併用療法の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 6. 白井大介、久保正二、他. アルコール性肝疾患を背景とした肝細胞癌に対する肝切除術後断酒の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 7. 新川寛二、久保正二、他. 門脈圧亢進症併存肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 8. 久保正二、他「肝臓診療ガイドライン第5版公聴会」：第4章 手術. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 9. 新川寛二、久保正二、他. 肝細胞癌術後肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの開発. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 10. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者に対する肝切除における術前フレイル判定の意義：前向き他施設共同研究からの考察. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 11. 白井大介、久保正二、他. 肝細胞癌における年齢調整チャールソン併存疾患指数と術後予後との関連. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 12. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者肝臓の切除治療標準化で残された課題と未来像. 第57回日本肝臓学会(2021年7月22日、鹿児島)
 13. 田中肖吾、久保正二、他. フレイルを有する高齢者に対する肝切除が短期治療成績に及ぼす影響に関する前向き他施設共同研究. 第83回日本臨床外科学会総会 (2021年11月18日、東京)
 14. 肝細胞癌における肝切除術後感染に対する腹腔鏡下手術の意義. 第34回日本外科感染症学会学術集会(2021年12月17日、小倉)
- 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

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

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

宮田 裕章 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 教授

(研究協力者) 高橋 新 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 助教

研究要旨

本研究では、肝がん・重度肝硬変治療研究及び肝がん患者等への支援のための仕組みを構築するものである。そのために(1)我が国でこれまでに整備されてきた肝炎ウイルス検査、初回精密検査、定期検査、インターフェロン治療、核酸アナログ治療、インターフェロンフリー治療など様々なステージでの助成の枠組みの利用効率を向上させるための取り組み、(2)研究対象の患者データをできるだけ多く収集するための取り組み、(3)これらデータから明らかになった医療ニーズ及びエビデンスを元に新たな診療ガイドラインを改良(改訂)する取り組みに向けたデータ収集プラットフォームの作成およびそのデータの解析が目的である。令和3年度には、National Clinical Database (NCD) に構築されている症例登録プラットフォームを活用したデータ収集の継続および、収集されたデータを用いて肝癌・肝硬変症例の背景肝疾患に応じた記述統計を行い入力状況の確認と肝癌肝硬変について実態把握を継続した。

A. 研究目的

我が国において、多くの臨床学会が連携してNational Clinical Database (NCD) が2010年4月に設立された¹⁾。NCDでは共通調査票に基づいた体系的なデータ収集を行っており2023年3月時点では約5,400施設が参加し、1,400万症例以上の症例情報が集積している。NCDは専門医制度と連携した臨床データベースとしては世界最大規模である。NCDにおける臓器がん登録としての取り組みは、乳癌、膵癌、肝癌、胃癌、前立腺癌、腎癌、食道癌、遺伝性乳癌卵巣癌症候群などの領域において学会・研究会が中心となって、癌の診断や治療法などの方針を確立することを目的に全国規模で実施されている²⁻⁶⁾。肝癌としては2018年より、日本肝癌研究会⁷⁾が行う「全国原発性肝癌追跡調査」がNCD上で

システム構築および運用が開始となり、NCDへ移行した初年度には従来の登録症例を維持する約20,000症例の登録が行われ、これまでにNCD上で約100,000症例の情報が蓄積している。

我が国では、ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌は近年減少傾向にあるものの、なお半数以上を占めており、ウイルス肝炎が肝癌の発生の最も重要な母集団であることに変わりないとされている。肝癌に対するサーベイランスが広く行われ、診断技術の向上によって早期発見が可能となり、治療法の発達によって肝硬変を合併する癌であっても長期生存が可能となっている。サーベイランスおよび診断技術の発達により、予後（生存）は過去30年で大きく改善しているものの、繰り返す再発に対しては十分な検討がなされていないのが現状である。

本研究では、令和3年度の研究として、(1)これまでにNCDへ構築された入力システムを効率的に活用する検討を継続し、(2)入力された肝臓・肝硬変症例データを集計し入力状況の確認と肝臓肝硬変の我が国における実態把握を行うことを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、NCD上に構築された肝臓・重度肝硬変に関するシステムに対して、入力効率的に行うことが可能となるようシステム改修を行なった。改修に向けては、分担研究者間でのシステム仕様検討を十分に行った。また、2021年3月時点の登録された情報を用いて、入力状況の確認および肝臓肝硬変情報の実態把握が可能となるよう記述統計を行なった。記述統計については、(1)カテゴリー(患者背景、Etiology、診断年、入院回数、BCLCステージ分類)、(2)初回治療および入院共通情報、(3)初回治療情報、(4)入院情報、にて取りまとめた。カテゴリーについては、以下の通りとした。

【背景肝疾患】

肝臓および肝硬変の診断、ウイルス肝炎情報、HBsAg、HCVAb、から「B型」「C型」「BC型」「NBNC型」をカテゴリ化した。さらに、B型、C型の中でウイルスの活動性に依りて、「B型/B型-undetectable/B型-detectable」「C型/C型-SVR/C型-nonSVR」を区別した。

【入院回数】

患者ごとに入院レコードを古い順から並べ、最も古いレコードを1回目、2回目、3回目、4回目以上としてカテゴリ化した。カテゴリ化は肝硬変、肝臓ごとに別々に設定した。

【BCLCステージ分類】

Child-Pugh分類、脈管胆管侵襲(門脈Vp、肝静脈Vv、胆管侵襲B)、肝外転移の有無、病変数、腫瘍径を用いてステージング(Stage欠損、Stage0、StageA、StageB、StageC、StageD)を行った。

C. 研究結果

1. システム改修

【入力システム】

データベースの管理として以下の入力システム改修を行った。

- (1) アップロードシステム新規構築
- (2) 登録対象となる入院日の変更
- (3) 既存項目の改修、新規項目追加

【ユーザーへの周知】

2021年度登録の案内およびNCD事務局より入力担当者への周知を行った(合計10回程度)。

【登録状況(2021年11月時点)】

(初回治療情報)

- ・編集中: 1,794例
- ・未承認: 371例
- ・承認済: 739例
- ・H30~R2年度累計症例数: 22,768例

(入院情報)

- ・編集中: 5,229例
- ・未承認: 1,157例
- ・承認済: 2,089例
- ・H30~R2年度累計症例数: 39,874例

(生存調査)

- ・2021年対象: 1,409例
- ・編集中: 800例
- ・未承認: 19例
- ・承認済: 582例

2. 基礎集計

【解析対象症例数】

初回治療情報は22,102例が解析対象であり、そのうち肝臓症例は18,838例、肝硬変症例は6,212例(内、肝臓肝硬変症例2,948例)であった。入院情報は、初回治療および入院治療の両方で肝臓に該当する症例は17,623例であった。同様に、初回治療および入院治療の両方で肝硬変に該当する症例は5,254例であった。

【初回治療情報】

初回治療情報として登録された肝臓症例の平均年齢は71歳（標準偏差10）であった。男性の割合は73.1%（12,877例）であった。同様に肝硬変症例では、平均年齢は65歳（標準偏差14）であった。男性の割合は61.9%（3,250例）であった。

【背景肝疾患別登録数（初回治療）】

肝臓症例で初回治療情報（肝臓入院あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型2,098例、C型6,386例、BC型201例、NBNC型が7,510例、欠損1,428例であった。同様に、肝硬変症例で初回治療情報（肝硬変入院あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型392例、C型1,251例、BC型54例、NBNC型が2,891例、欠損666例であった。

【入院回数別登録数】

肝臓では1回入院が11,888例、2回入院が2,949例、3回入院が1,369例、4回以上入院が1,417例であった（平均1.92回）。肝硬変では、1回入院が3,429例、2回入院が899例、3回入院が391例、4回以上入院が535例であった（平均3.16回）。

【BCLC Stage 別登録数】

入院症例において BCLC ステージ別に症例数を確認すると、Stage0 が 6,501 例 (22.0%)、StageA が 5,034 例 (17.1%)、StageB が 8,737 例 (29.6%)、StageC が 4,466 例 (15.1%)、StageD が 1,496 例 (5.1%)、Stage 欠損が 1,536 例 (5.2%)、non-HCC が 1,719 例 (5.8%) であった。

【背景肝疾患別登録数（入院）】

肝臓入院症例（初回治療で肝臓あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型3,517例、C型10,780例、BC型375例、NBNC型が12,425例、欠損2,392例であった。同様に、肝硬変入院症例

（初回治療で肝硬変あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型776例、C型2,483例、BC型98例、NBNC型が5,572例、欠損1,148例であった。

【退院時転帰】

肝臓入院症例（初回治療で肝臓あり）における退院時転帰は、軽快退院22,739例、死亡1,381例、転院575例、不変退院4,794例であった。同様に、肝硬変入院症例（初回治療で肝硬変あり）では、軽快退院6,650例、死亡1,042例、転院531例、不変退院1,854例であった。

D. 考察

NCD上に構築した肝がん・重度肝硬変治療研究プラットフォームを活用して、既に30,000例以上の症例登録が行われている。既に構築していた肝臓研究会による肝臓登録との連携や、常にアップデート可能なNCDシステムは、効率的な情報収集が可能な仕組みであると考えられる。循環器領域や内科系を含めた臓器がん登録など外科系以外でも活用されている状況である。本研究では、より一層の効率的な情報収集を目的として、肝がん・重度肝硬変に関する登録システムの改修を行なった。また、既に収集されているデータ活用し、肝臓・肝硬変のデータ入力状況および現状把握についても行なった。既に日本肝臓研究会が行う肝臓登録と連携する形でシステム構築され、よりデータ収集の負担を軽減するための効率的なシステム改修となった。データ収集を効率的に行うためには、データの質を担保した上で入力の負担軽減を行うことが重要である。今回のシステム改修は、アップロード機能の実装を行った。アップロード機能は入力者側の負担軽減が期待でき効率的なデータ収集が行えるものである。データの質という点では、登録されたデータの質を検証することも重要である。NCDに参画する各領域ではこれまで以上にデータの質に関して様々な取り組みが行われてきた⁸

11). 本研究で集められたデータについても、検証活動を行うことによって登録データの悉皆性や正確性といったデータの質担保が期待される。また、データ集計では、約 30,000 例のデータを使用して背景肝疾患や入院回数カテゴリに応じて記述統計を行なった。これまでも肝臓及び肝硬変の初回治療に関する集計は他の研究でも行われているが、大規模かつ悉皆性の高いデータを用いたことは本研究の大きな特徴であり、肝臓・肝硬変の現状を把握するために重要な情報となるものである。これらの情報を活用することで肝臓・肝硬変に関する臨床へのエビデンスの創出および政策提言などが可能となることが期待される。(論文投稿中)

E. 結論

本研究では肝臓・重度肝硬変システムの改修および NCD で収集された肝臓・肝硬変症例データを用いて記述統計を行なった。システム改修によってより効率的で質の高いデータ収集が可能となると共に、集められた情報を集計することで、我が国における肝臓・肝硬変の治療の実態を把握することが可能であり、臨床現場へのエビデンスの創出および政策提言が可能となるものである。今後の取り組みとして、入力データ質担保についても重要であると考ええる。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kakeji Y, Yamamoto H, Ueno H, Eguchi S, Endo I, Sasaki A, Takiguchi S, Takeuchi H, Hashimoto M, Horiguchi A, Masaki T, Marubashi S, Yoshida K, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Kitagawa Y, Mori M, Seto Y. Development of gastroenterological surgery over the last decade in Japan: analysis of the National Clinical Database. *Surg Today*. 2021;51(2):187-193.
2. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Toh Y, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tangoku A, Tatsuishi W, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Minatoya K, Yokoi K, Okita Y, Tsuchida M, Sawa Y. Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(1):179-212.
3. Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T, Toh Y, Matsubara H, Ueno M, Kono K, Uno T, Ishihara R, Muro K, Numasaki H, Tanaka K, Ozawa S, Murakami K, Usune S, Takahashi A, Miyata H; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2013. *Esophagus*. 2021;18(1):1-24.
4. Tatsuishi W, Kumamaru H, Nakano K, Miyata H, Motomura N. Evaluation of postoperative outcomes of valve reoperation: a retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;59(4):869-877.
5. Hirahara N, Miyata H, Kato N, Hirata Y, Murakami A, Motomura N. Development of Bayesian Mortality Categories for Congenital Cardiac Surgery in Japan. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(3):839-845.
6. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network. Improvements in French risk stratification

- score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):28.
7. Fujishiro J, Fujiogi M, Hirahara N, Terui K, Okamoto T, Watanabe E, Ishimaru T, Miyata H. Abdominal Drainage at Appendectomy for Complicated Appendicitis in Children: A Propensity-matched Comparative Study. *Ann Surg.* 2021;274(6):e599-e604.
 8. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S. Report of the 21st Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2010-2011). *Hepatol Res.* 2021;51(4):355-405.
 9. Saito A, Kumamaru H, Miyata H, Motomura N. Device Use for Proximal Anastomosis on Ascending Aorta in Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(6):1909-1915.
 10. Yamashita YI, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Yamaue H, Yamamoto M, Baba H. Risk factors for bile leakage: Latest analysis of 10 102 hepatectomies for hepatocellular carcinoma from the Japanese national clinical database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(7):556-562.
 11. Honma N, Taira N, Saji S. Clinicopathological characteristics, practical treatments, prognosis, and clinical issues of older breast cancer patients in Japan. *Breast Cancer.* 2021;28(1):1-8.
 12. Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, Ozawa S, Saeki H, Tanaka K, Tsushima T, Ueno M, Uno T, Yoshio T, Usune S, Takahashi A, Miyata H; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014. *Esophagus.* 2021. Online ahead of print.
 13. Kohsaka S, Kumamaru H, Nishimura S, Shoji S, Nakatani E, Ichihara N, Yamamoto H, Miyachi Y, Miyata H. Incidence of adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus patients after initiation of glucose-lowering agents: A population-based community study from the Shizuoka Kokuho database. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1452-1461.
 14. Saito A, Kumamaru H, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Cardiovascular Surgery Database. 2. Isolated coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021;29(4):294-299.
 15. Iwatsuki M, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Yoshida K, Konno H, Seto Y, Baba H. Association of surgeon and hospital volume with postoperative mortality after total gastrectomy for gastric cancer: data from 71,307 Japanese patients collected from a nationwide web-based data entry system. *Gastric Cancer.* 2021;24(2):526-534.
 16. Abe T, Kumamaru H, Nakano K, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 3. Valvular heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021;29(4):300-309.
 17. Shimizu H, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Japan Cardiovascular

- Surgery Database. 4. Thoracic aortic surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(4):278-288.
18. Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Kaneko H, Wakabayashi G, Yamaue H, Yamamoto M. Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan. Ann Surg. 2021;274(6):1043-1050.
 19. Sawano M, Spertus JA, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Numasawa Y, Inohara T, Kennedy K, Ueda I, Miyata H, Fukuda K, Kohsaka S. Bleeding avoidance strategies and percutaneous coronary intervention outcomes: A 10-year observation from a Japanese Multicenter Registry. Am Heart J. 2021;235:113-124.
 20. Fujishiro J, Watanabe E, Hirahara N, Terui K, Tomita H, Ishimaru T, Miyata H. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes. J Gastrointest Surg. 2021;25(4):1036-1044.
 21. Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Status of cardiovascular surgery in Japan: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 2017-2018. 1. Congenital heart surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(4):289-293.
 22. Ueki C, Yamamoto H, Motomura N, Miyata H, Sakata R, Tsuneyoshi H. Effect of Hospital and Surgeon Procedure Volumes on the Incidence of Intraoperative Conversion During Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021;33(1):49-58.
 23. Fujiya K, Kumamaru H, Fujiwara Y, Miyata H, Tsuburaya A, Kodera Y, Kitagawa Y, Konno H, Terashima M. Preoperative risk factors for postoperative intra-abdominal infectious complication after gastrectomy for gastric cancer using a Japanese web-based nationwide database. Gastric Cancer. 2021;24(1):205-213.
 24. Yamada T, Endo H, Hasegawa H, Kimura T, Kakeji Y, Koda K, Ishida H, Sakamoto K, Hirata K, Yamamoto H, Miyata H, Matsuda A, Yoshida H, Kitagawa Y. Risk of emergency surgery for complicated appendicitis: Japanese nationwide study. Ann Gastroenterol Surg. 2020;5(2):236-242.
 25. Hashimoto M, Yamamoto H, Endo S, Okada M, Miyata H, Hasegawa S, Chida M. Japanese Current Status of Curative-Intent Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2021:S0003-4975(21)00754-2. Online ahead of print.
 26. Konno H, Kamiya K, Takahashi A, Kumamaru H, Kakeji Y, Marubashi S, Hakamada K, Miyata H, Seto Y. Profiles of institutional departments affect operative outcomes of eight gastroenterological procedures. Ann Gastroenterol Surg. 2021;5(3):304-313.
 27. Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, Yang L, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. Br J Ophthalmol. 2021;105(9):1272-1279.
 28. Saito A, Motomura N, Kumamaru H, Miyata H, Arai H. Annual Report for 2018 by the Japanese Association for Coronary Artery Surgery (JACAS). Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2021;27(5):281-285.
 29. Miyata T, Mii S, Kumamaru H, Takahashi A,

- Miyata H; Japanese Society for Vascular Surgery JAPAN Critical Limb Ischemia Database (JCLIMB) Committee. Risk prediction model for early outcomes of revascularization for chronic limb-threatening ischaemia. *Br J Surg.* 2021;108(8):941-950.
30. Takeuchi M, Seto T, Hashimoto M, Ichihara N, Morimoto Y, Kawakubo H, Suzuki T, Jinzaki M, Kitagawa Y, Miyata H, Sakakibara Y. Performance of a deep learning-based identification system for esophageal cancer from CT images. *Esophagus.* 2021;18(3):612-620.
 31. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K; JRPMS Group. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021;85(4):333-342.
 32. Tanaka Y, Yamamoto H, Sato M, Toyooka S, Okada M, Endo S, Sato Y, Suzuki K, Maniwa Y, Fukuchi E, Miyata H, Chida M. Preoperative Cumulative Smoking Dose on Lung Cancer Surgery in a Japanese Nationwide Database. *Ann Thorac Surg.* 2021:S0003-4975(21)00281-2. Online ahead of print.
 33. Hosaka A, Kumamaru H, Takahashi A, Azuma N, Obara H, Miyata T, Obitsu Y, Zempo N, Miyata H, Komori K; Japanese Society for Vascular Surgery Database Management Committee. Nationwide study of surgery for primary infected abdominal aortic and common iliac artery aneurysms. *Br J Surg.* 2021;108(3):286-295.
 34. Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M. Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. *Int J Epidemiol.* 2021:dyab216. Online ahead of print.
 35. Marubashi S, Takahashi A, Kakeji Y, Hasegawa H, Ueno H, Eguchi S, Endo I, Goi T, Saiura A, Sasaki A, Takiguchi S, Takeuchi H, Tanaka C, Hashimoto M, Hiki N, Horiguchi A, Masaki T, Yoshida K, Gotoh M, Konno H, Yamamoto H, Miyata H, Seto Y, Kitagawa Y; National Clinical Database. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of the National Clinical Database 2011-2019. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;5(5):639-658.
 36. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S. Report of the 22nd Nationwide Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013). *Hepatol Res.* 2021. Online ahead of print.
 37. Ikeda N, Yamamoto H, Taketomi A, Hibi T, Ono M, Niikura N, Sugitani I, Isozumi U, Miyata H, Nagano H, Unno M, Kitagawa Y, Mori M. The impact of COVID-19 on surgical procedures in Japan: analysis of data from the National Clinical Database. *Surg Today.* 2021:1-14.
 38. Nomura S, Sakamoto H, Rauniyar SK, Shimada K, Yamamoto H, Kohsaka S, Ichihara N, Kumamaru H, Miyata H. Analysis of the relationship between the HbA1c screening results and the development and worsening of

- diabetes among adults aged over 40 years: a 4-year follow-up study of 140,000 people in Japan - the Shizuoka study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1880.
39. Murano Y, Ueno R, Shi S, Kawashima T, Tanoue Y, Tanaka S, Nomura S, Shoji H, Shimizu T, Nguyen H, Miyata H, Gilmour S, Yoneoka D. Impact of domestic travel restrictions on transmission of COVID-19 infection using public transportation network approach. *Sci Rep*. 2021;11(1):3109.
 40. Hosaka A, Kumamaru H, Takahashi A, Azuma N, Obara H, Miyata T, Obitsu Y, Zempo N, Miyata H, Komori K. Author response to: Nationwide study of surgery for primary infected abdominal aortic and common iliac artery aneurysms. *Br J Surg*. 2021:znab400. Online ahead of print.
 41. Shintani Y, Yamamoto H, Sato Y, Shimizu K, Endo S, Okada M, Suzuki K, Fukuchi E, Miyata H, Chida M. A risk model for prolonged air leak after lobectomy using the National Clinical Database in Japan. *Surg Today*. 2021. Online ahead of print.
 42. Nomura S, Eguchi A, Yoneoka D, Kawashima T, Tanoue Y, Murakami M, Sakamoto H, Maruyama-Sakurai K, Gilmour S, Shi S, Kunishima H, Kaneko S, Adachi M, Shimada K, Yamamoto Y, Miyata H. Reasons for being unsure or unwilling regarding intention to take COVID-19 vaccine among Japanese people: A large cross-sectional national survey. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;14:100223.
 43. Laowahutanon T, Nakamura H, Tachimori H, Nomura S, Liabsuetrakul T, Lim A, Rawdaree P, Suchonwanich N, Yamamoto H, Ishizuka A, Shibuya K, Miyata H, Chongsuvivatwong V. Hospital admission for type 2 diabetes mellitus under the Universal Coverage Scheme in Thailand: A time- and geographical-trend analysis, 2009-2016. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253434.
 44. Takahashi A, Yamamoto H, Kakeji Y, Marubashi S, Gotoh M, Seto Y, Miyata H. Estimates of the effects of centralization policy for surgery in Japan: does centralization affect the quality of healthcare for esophagectomies? *Surg Today*. 2021;51(6):1010-1019.
 45. Omichi K, Hasegawa K, Kumamaru H, Miyata H, Konno H, Seto Y, Mori M, Kokudo N. Association between age and short-term outcomes of gastroenterological surgeries in older patients: an analysis using the National Clinical Database in Japan. *Langenbecks Arch Surg*. 2021. Online ahead of print.
 46. Endo I, Hirahara N, Miyata H, Yamamoto H, Matsuyama R, Kumamoto T, Homma Y, Mori M, Seto Y, Wakabayashi G, Kitagawa Y, Miura F, Kokudo N, Kosuge T, Nagino M, Horiguchi A, Hirano S, Yamaue H, Yamamoto M, Miyazaki M. Mortality, morbidity, and failure to rescue in hepatopancreatoduodenectomy: An analysis of patients registered in the National Clinical Database in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(4):305-316.
 47. Matsuoka T, Ichihara N, Shinozaki H, Kobayashi K, Lefor AK, Kimura T, Kitagawa Y, Kakeji Y, Miyata H, Sasaki J. Antithrombotic drugs have a minimal effect on intraoperative blood loss during emergency surgery for generalized peritonitis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):27.
 48. Takeuchi Y, Kumamaru H, Hagiwara Y, Matsui H, Yasunaga H, Miyata H, Matsuyama Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of urinary tract infection among diabetic patients in Japan: Target trial emulation using a nationwide administrative

- claims database. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1379-1388.
49. Nomura S, Tanoue Y, Yoneoka D, Gilmour S, Kawashima T, Eguchi A, Miyata H. Mobility Patterns in Different Age Groups in Japan during the COVID-19 Pandemic: a Small Area Time Series Analysis through March 2021. *J Urban Health.* 2021;98(5):635-641.
 50. Yamada A, Kumamaru H, Shimizu C, Taira N, Nakayama K, Miyashita M, Honma N, Miyata H, Endo I, Saji S, Sawaki M. Systemic therapy and prognosis of older patients with stage II/III breast cancer: A large-scale analysis of the Japanese Breast Cancer Registry. *Eur J Cancer.* 2021;154:157-166.
 51. Ikeda-Sonoda S, Okochi J, Ichihara N, Miyata H. The effectiveness of care manager training in a multidisciplinary plan-do-check-adjust cycle on prevention of undesirable events among residents of geriatric care facilities. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21(9):842-848.
 52. Maeda H, Endo H, Ichihara N, Miyata H, Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Seto Y, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Uemura S, Hanazaki K. Association of day of the week with mortality after elective right hemicolectomy for colon cancer: Case analysis from the National Clinical Database. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;5(3):331-337.
 53. Kawashima T, Nomura S, Tanoue Y, Yoneoka D, Eguchi A, Shi S, Miyata H. The relationship between fever rate and telework implementation as a social distancing measure against the COVID-19 pandemic in Japan. *Public Health.* 2021;192:12-14.
 54. Shimada K, Yamamoto H, Nakatani E, Kumamaru H, Nishimura S, Ichihara N, Hirahara N, Mori K, Kotani M, Miyachi Y, Miyata H. Real-World Evidence of the Incidence of and Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus and Hypothyroidism as Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death-1 Inhibitors. *Endocr Pract.* 2021;27(6):586-593.
 55. Suda K, Yamamoto H, Nishigori T, Obama K, Yoda Y, Hikage M, Shibasaki S, Tanaka T, Kakeji Y, Inomata M, Kitagawa Y, Miyata H, Terashima M, Noshiro H, Uyama I. Safe implementation of robotic gastrectomy for gastric cancer under the requirements for universal health insurance coverage: a retrospective cohort study using a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer.* 2021:1-12.
 56. Yotsumoto D, Sagara Y, Kumamaru H, Niikura N, Miyata H, Kanbayashi C, Tsuda H, Yamamoto Y, Aogi K, Kubo M, Tamura K, Hayashi N, Miyashita M, Kadoya T, Saji S, Toi M, Imoto S, Jinno H. Trends in adjuvant therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of breast: a retrospective cohort study using the National Breast Cancer Registry of Japan. *Breast Cancer.* 2021. Online ahead of print.
 57. Matsuyama T, Endo H, Yamamoto H, Takemasa I, Uehara K, Hanai T, Miyata H, Kimura T, Hasegawa H, Kakeji Y, Inomata M, Kitagawa Y, Kinugasa Y. Outcomes of robot-assisted versus conventional laparoscopic low anterior resection in patients with rectal cancer: propensity-matched analysis of the National Clinical Database in Japan. *BJS Open.* 2021;5(5):zrab083.
 58. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Nakamura M. Comparison of outcomes between laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy without radical lymphadenectomy: Results of coarsened exact matching analysis using national database systems. *Asian J Endosc Surg.* 2021. Online

- ahead of print.
59. Tamaki K, Sakihara E, Miyata H, Hirahara N, Kirichek O, Tawara R, Akiyama S, Katsumata M, Haruya M, Ishii T, Simard EP, Miller BE, Tal-Singer R, Kaise T. Utility of Self-Administered Questionnaires for Identifying Individuals at Risk of COPD in Japan: The OCEAN (Okinawa COPD casE finding AssessmeNt) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1771-1782.
 60. Uemura S, Endo H, Ichihara N, Miyata H, Maeda H, Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Yasuyuki S, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Hanazaki K. Day of surgery and mortality after pancreatoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021. Online ahead of print.
 61. Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, Gotoh M, Kokudo N, Kakeji Y, Seto Y. Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(10):801-811.
 62. Saito Y, Yamamoto H, Fukuda I, Miyata H, Minakawa M, Motomura N. The results of aortic arch replacement using antegrade cerebral perfusion in haemodialysis patients: analysis of the Japan cardiovascular surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021. Online ahead of print.
 63. Ota N, Tachimori H, Hirata Y, Miyata H, Suzuki T, Uchita S, Takamoto S, Izutani H. Contemporary patterns of the management of truncus arteriosus (primary versus staged repair): outcomes from the Japanese National Cardiovascular Database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021. Online ahead of print.
 64. Eguchi A, Yoneoka D, Shi S, Tanoue Y, Kawashima T, Nomura S, Makiyama K, Uryu S, Sawada M, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Miyata H. Effect of emergency declaration on mental health during the COVID-19 pandemic in Japan: A social network service-based difference-in-differences approach. *Sci Prog*. 2021;104(3):368504211029793.
 65. Miyazaki T, Fukuchi E, Yamamoto H, Miyata H, Tanaka F, Okada M, Suzuki K, Yoshino I, Endo S, Sato Y, Chida M, Nagayasu T. Certified thoracic surgeons in Japan: a national database survey on risk-adjusted mortality associated with lung resection. *Surg Today*. 2021;51(8):1268-1275.
 66. Suzuki S, Takahashi A, Ishikawa T, Akazawa K, Katai H, Isobe Y, Miyashiro I, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Muro K, Nunobe S, Kadowaki S, Suzuki H, Irino T, Usune S, Miyata H, Kakeji Y; Registration Committee of the Japanese Gastric Cancer Association. Surgically treated gastric cancer in Japan: 2011 annual report of the national clinical database gastric cancer registry. *Gastric Cancer*. 2021;24(3):545-566.
 67. Yoneoka D, Shi S, Nomura S, Tanoue Y, Kawashima T, Eguchi A, Matsuura K, Makiyama K, Uryu S, Ejima K, Sakamoto H, Taniguchi T, Kunishima H, Gilmour S, Nishiura H, Miyata H. Assessing the regional impact of Japan's COVID-19 state of emergency declaration: a population-level observational study using social networking services. *BMJ Open*. 2021;11(2):e042002.

68. Hiramatsu Y, Kumamaru H, Kikuchi H, Usune S, Kamiya K, Miyata H, Konno H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Takeuchi H. Significance of the Glasgow prognostic score for short-term surgical outcomes: A nationwide survey using the Japanese National Clinical Database. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021;5(5):659-668.
69. Hasegawa H, Takahashi A, Kanaji S, Kakeji Y, Marubashi S, Konno H, Gotoh M, Miyata H, Kitagawa Y, Seto Y. Validation of data quality in a nationwide gastroenterological surgical database: The National Clinical Database site-visit and remote audits, 2016-2018. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;5(3):296-303.
70. Numata S, Kumamaru H, Miyata H, Yaku H, Motomura N. Comparison of long-term outcomes between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting using Japanese nationwide cardiovascular surgery database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021. Online ahead of print.

2) 学会発表・講演

1. 宮田裕章 千葉大学次世代医療構想センター「次世代医療クロストーク」(2021年5月24日、WEB開催)
2. 宮田裕章 Personal Health Record の活用とこれからの医療ビッグデータ 第158回 日本医学会シンポジウム (2021年7月10日、東京)
3. 宮田裕章 医療ビッグデータ解析の現状と展望 第57回 日本肝臓研究 (2021年7月22日、鹿児島)
4. 宮田裕章 データヘルス改革と泌尿器科の Cross Point～医療情報システム標準化に備える 第109回日本泌尿器科学会総会 (2021年12月7日、神奈川)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

- 1) 特許取得：該当なし

2) 実用新案登録：該当なし

3) その他：該当なし

(参考)

1. 一般社団法人 National Clinical Database : NCD について.
<http://www.ncd.or.jp/about/> (Access 2022-3-31)
2. 新倉直樹. あらたな研究・診療体制 NCD-乳癌登録データを用いた臨床研究と今後の展望. *医学のあゆみ*. 261(5);545-549.2016.
3. 隈丸拓,徳田裕,宮田裕章.NCD データの活用と乳癌登録における展望.乳癌の臨床. 2016;31(6);487-494.
4. 日本膀胱学会 HP
<http://www.suizou.org/> (Access 2022-3-31)
5. Kudo M, Namiki I, Ichida T, Ku Y,Kokudo N, Sakamoto M, Takayama T,Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, The Liver Cancer Study Group of Japan. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatology Research*.46(5);372-390.
6. 国立がん研究センターがん登録の種類・目的・機能
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/cancer_reg/hospital/info/soron01.pdf (Access 2022-3-31)
7. 日本肝臓研究会 HP
<http://www.nihon-kangan.jp/> (Access 2022-3-31)
8. Tomotaki A, Miyata H, et al. Results of data verification of the Japan congenital cardiovascular database, 2008 to 2009. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014 1;5(1):47-53.
9. Tomotaki A, Kumamaru H et al. Evaluating the quality of data from the Japanese National Clinical Database 2011 via a comparison with regional government report data and medical

- charts. Surg Today. 2019;49(1):65-71.
10. Takahashi A, Kumamaru H et al. Verification of Data Accuracy in Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database Including Its Postprocedural Complication Reports. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018;9(2):150-156.
 11. Kanaji S, Takahashi A, et al. Initial verification of data from a clinical database of gastroenterological surgery in Japan. Surgery Today. 2019;49(4):328-333.

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 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
(研究協力者) 国土 貴嗣 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
(研究協力者) 関 裕介 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 特任臨床医

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。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。

肝癌診療ガイドラインにおける治療選択アルゴリズムでは腫瘍径と腫瘍個数が重要な因子である。しかしながらこれまでのプラクティスは、カットオフ値（「3cm以内、3個以下」、「4個以上」等など）を用いたアルゴリズムであった。同方法は実臨床における使用を単純化する利点があるが、リスクバリエーションの簡略化や統計検出力のロスが問題となる。そのため我々のグループは肝細胞癌(HCC)に対する手術、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、焼灼療法後の生存予測において、腫瘍径・腫瘍個数を連

続変数により解析した生存予測モデル (Contour Prognostic Model) を作成した。

肝癌診療ガイドラインでは3cm以内3個以下の腫瘍に対しては手術もしくは焼灼療法、4個以上の腫瘍に対してはTACEもしくは薬物療法が推奨されている。我々は日本肝癌研究会追跡調査データを基に手術、焼灼療法、TACE後の腫瘍径・腫瘍個数を連続変数のまま用いた生存予測モデル (Contour Prognostic Model) を作成することで、新たなエビデンス構築、さらに現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）を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た。

B. 研究方法

国内645施設にて2000-2007年に手術、焼灼療法、TACEを施行された患者データに基づき全生存(OS)を予測するContour Prognostic Modelを作成した。3群間の背景・臨床因子のばらつきは傾向スコアを用いたinverse

probability of treatment weighted (IPTW)法を用いて調整した。作成したモデルは国際多施設（イタリア 3 施設、アメリカ 1 施設）データにてバリデーションした。

C. 研究結果

基準を満たす 43,904 名を対象とした：手術群、15,313 名 (35%)；TACE 群、13,375 名 (30%)；焼灼療法群、15,216 名 (35%)。肝機能に関連した因子は手術群が他 2 群に比べ良好であった。単発腫瘍の割合は TACE 群 (46%) が他 2 群に比べ低かった：手術群 (76%)、焼灼療法群 (70%)。平均最大腫瘍径は焼灼療法群 (2.4cm) が他 2 群に比べ低かった：手術群 (4.2cm)、TACE 群 (3.8cm)。IPTW 法を用いることで 3 群の背景因子のばらつきは調整された。3 群とも OS は腫瘍径、腫瘍個数の増加に応じて低下した。本モデルを web-base の calculator として以下の URL で公開している（<http://www.u-tokyo-hbp-transplant-surgery.jp/about/calculation.html>）。我々のモデルを用いると腫瘍個数が 1-6 個、腫瘍径が 1-10cm の範囲での 5 年 OS は手術群が TACE 群より高く算出された。また腫瘍径が 1-2cm の範囲では手術群と焼灼療法の 5 年 OS に大きな差はみられなかったが、2-3cm の範囲での 5 年 OS は手術群が焼灼療法より高く算出された。本モデルを用いると Intermediate stage である最大径 3cm、4 個の HCC に対する 5 年 OS は手術群で 46%、TACE 群で 27%、焼灼療法群で 33%であった。本モデルのバリデーションは手術群、TACE 群で良好、焼灼療法群ではモデルから算出される生存率から 10-20% の乖離がみられた。（Kawaguchi Y, Hasegawa K, et al. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.）

（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。

D. 考察

従来の HCC に対する治療選択アルゴリズムでは、腫瘍径や腫瘍個数におけるカットオフ値でグループ化することで、統計的検出力の低下、リスクの過小評価につながっていた可能性がある。腫瘍径・腫瘍個数を連続変数のまま用いた本モデルを用いることで、それぞれの治療後における、より正確な生存予測と治療選択の適正化につながると考えられる。

E. 結論

本モデルは国内レジストリーデータに基づいた 4 万人以上の患者の腫瘍径、腫瘍個数を基にしており、手術、TACE、焼灼療法それぞれの治療後の生存予測を算出することが可能であり、実臨床における治療選択の一助となり、新たなエビデンス構築へつながると考えられる。

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. Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases. *Anticancer Res.* 2022; 42(2):1161-1167.
2. Kokudo T, Hasegawa K. Evaluating the liver function of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2021; 51(11):1095-1096.
3. Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, Gotoh M, Kokudo N, Kakeji Y, Yasuyuki S. Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-

- hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(10):801-811.
4. Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, Hasegawa K, Izumi N, Murakami T, Kudo M, Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Md, Yamashita T, Md, Takayama T, Kokudo N, Kubo S; Liver Cancer Study Group of Japan. Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Hepatol Res.* 2021; 51(8):890-901.
 5. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giuliante F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N. Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival After Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.
 6. Kokudo N, Kokudo T, Hasegawa K. Role of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: Emerging Evidence from Western Countries. *Liver Cancer.* 2021;10(5):404-406.
 7. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021;10(3):181-223.
- 2) 学会発表
1. 有田 淳一, 山本 博之, 國土 貴嗣, 藤 也寸志, 瀬戸 泰之, 宮田 裕章, 長谷川 潔, 後藤 満一. 肝癌診療ガイドラインと専門医制度が肝細胞癌の外科診療に与える影響: NCD データと施設アンケートを用いた Quality indicator による診療の質評価. 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 2. 市田 晃彦, 有田 淳一, 真木 治文, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. レンバチニブを用いた進行肝細胞癌に対する conversion surgery の経験. 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 3. 河口 義邦, 市田 晃彦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 有田 淳一, 國土 典宏, 長谷川 潔. 肝臓悪性腫瘍に対するランダム化比較試験 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 4. Chikara Shirata, Junichi Arita, Takashi Kokudo, Akihiko Ichida, Yoshikuni Kawaguchi, Takeaki Ishizawa, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Kiyoshi Hasegawa. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with macrovascular invasion. 第 33 回日本肝胆膵外科学会学術集会(2021 年 6 月 2-3 日、Web 発表)
 5. 河口 義邦, 長谷川 潔, 國土 典宏. SURF trial : 2 つの研究 (SURF-RCT, SURF-Cohort) 結果の統合解析. 第 57 回日本肝臓学会総会.(2021 年 6 月 17-18 日、札幌市)

6. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 高尾 幹也, 河口 義邦, 斐 成寛, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大-ミラノ基準、5-5-500 基準、Japan 基準. 第 39 回日本肝移植学会学術集会. (2021 年 6 月 24-25 日、Web 発表)
7. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大-ミラノ基準, 5-5-500 基準, Japan 基準 第 76 回日本消化器外科学会総会 (2021 年 7 月 7-9 日、Web 発表)
8. Akihiko Ichida, Junichi Arita, Harufumi Maki, Takashi Kosudo, Yuichiro Mihara, Yoshikuni Kawaguchi, Takeaki Ishizawa, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Kiyoshi Hasegawa. Multidisciplinary therapy combining systemic therapy and surgery for advanced HCC. 第 76 回日本消化器外科学会総会(2021年7月7-9日、京都)
9. 居村 暁, 島田 光生, 長谷川 潔, 河口 義邦, 高山 忠利, 泉 並木, 山中 若樹, 工藤 正俊, 猪股 雅史, 金子 周一, 馬場 秀夫, 小池 和彦, 小俣 政男, 幕内 雅敏, 松山 裕, 國土 典宏. SURF trial RCT: 全生存の報告、早期肝細胞癌に対する手術 vs.RFA. 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
10. 有田 淳一, 國土 貴嗣, 市田 晃彦, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. Intermediate stage HCC に対する pfront surgery の長期成績. 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
11. 河口 義邦, 長谷川 潔, De Bellis Mario, 建石 良介, 市川 智章, 國土 貴嗣, 泉 並木, 久保 正二, 坂元 享宇, 椎名 秀一朗, 高山 忠利, 中島 収, 村上 卓道, Vauthey Jean-Nicolas, 工藤 正俊, 國土 典宏. 肝細胞癌の腫瘍径・腫瘍個数による手術、TACE、焼灼療法の生存予測 (日本肝癌研究会追跡調査) 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
12. 海堀 昌樹, 吉井 健吾, 柏原 康佑, 國土 貴嗣, 長谷川 潔, 泉 並木, 村上 卓道, 工藤 正俊, 椎名 秀一朗, 坂元 享宇, 中島 収, 松山 裕, 江口 晋, 山下 竜也, 高山 忠利, 國土 典宏, 久保 正二. 肝癌研究会追跡調査よりみたHCV肝炎関連肝内胆管癌の肝切除後長期成績の検討 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
13. 有田 淳一, 市田 晃彦, 真木 治文, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. 高度進行肝細胞癌に対するレンバチニブ治療後の 7 症例に対する肝切除の経験 第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会 (2021 年 8 月 28 日、富山)
14. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する肝移植の適応拡大に関する考察 第 57 回日本移植学会総会 (2021 年 9 月 20 日、Web 発表)
15. 市田 晃彦, 有田 淳一, 長谷川 潔. レンバチニブやアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法などの新規薬物療法を用いた conversion surgery の試み JDDW2021KOBE (2021 年 11 月 4 日、神戸)
16. 有田 淳一, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 市田 晃彦, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. 当科で行った肝切除に関するランダム化比較試験と前向き臨床研究の経験から得られた教訓 第 83 回日本臨床外科学会総会 (2021 年 11 月 18 日、東京)
17. 市田 晃彦, 赤松 延久, 長田 梨比人, 三

原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 金子
順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝細胞癌
に対する生体肝移植と 5-5-500 基準・
Japan 基準の妥当性について 第 83 回日
本臨床外科学会総会(2021年11月18日、
東京)

18. 後藤 了一, 八木 真太郎, 小齊 侑希子,
嶋村 剛, 大段 秀樹, 島田 光生, 小倉 靖
弘, 長谷川 潔, 吉住 朋晴, 前原 喜彦,
武富 紹信. 本邦の多施設共同研究による
生体肝移植後グラフト肝に発生する de
novo HCC のリスク因子の検討 第 83 回
日本臨床外科学会総会(2021年11月18、
東京)

19. 三原 裕一郎, 赤松 延久, 市田 晃彦, 長
田 梨比人, 河口 義邦, 石沢 武彰, 金子
順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝移植後
の肝細胞癌再発に対するレンバチニブの
使用経験 第 83 回日本臨床外科学会総会
(2021年11月18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：特になし
- 2) 実用新案登録：特になし
- 3) その他：特になし

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

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及・活用の促進に向けた研究

江口 有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員
（研究協力者）磯田 広史 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 助教
（研究協力者）矢田 ともみ 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 相談員
（研究協力者）井上 香 佐賀大学医学部附属病院 肝臓糖尿病内分泌内科 助教
（研究協力者）高橋 宏和 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授
（研究協力者）佐賀県がん撲滅特別対策室

研究要旨

平成 30 年度より我が国では新たに肝炎ウイルスによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業が創設されたが、利用者数は佐賀県を含めて全国的に伸び悩んでいた。本研究では制度の認知度向上および利活用の促進を目的とした研究を実施している。令和 3 年度は、前年度に作成した本制度や改正点を案内する動画コンテンツを、41 都道府県から要望をうけて個別に修正して配布した。令和 3 年度の制度改正や、制度の周知が進むことにより制度の利用者が増加したが、新たに制度申請のための手続きの難しさや、医療記録票の運用における課題が明らかとなった。これらを改善するために、県・拠点病院・肝疾患センターで協働して佐賀県版医療記録票（ノート）を作成し、全国展開を念頭に佐賀県内で試験運用を開始した。

A. 研究目的

平成 30 年度より我が国では新たに肝炎ウイルスによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業が創設されたが、利用者数は佐賀県を含めて全国的に伸び悩んでいる。本研究では制度の認知度向上および利活用の促進を目的として研究を実施している。令和 2 年度からは、新型コロナウイルスが全国的に蔓延したこともあり、この様な感染症が流行している状況でも本制度に関する案内を行いやすくし、制度の認知率・利用率を向上できるような仕組みについて検討を開始した。令和 2 年度には本事業を周知するための案内動画を作成し、さらに令和 3 年度からの制度改正点を重点的に説明した動画も作成した。令和 3 年度にはこの動画コンテ

ツを都道府県毎のバージョンに修正して各自治体に配布することとした。また、制度の利活用が進む中での新たな課題について検討し、改善するためのツールを開発することとした。

B. 研究方法

- 1) 各都道府県版の制度改正紹介動画の作成
厚生労働省肝炎対策推進室から各都道府県に対して、本動画の提供を希望するか、希望する際の修正点等について調査を実施していただき、結果に基づいて自治体毎に修正した動画を作成した。
- 2) 制度運用における課題の調査と改善方法の検討
佐賀県での本制度新規認定者数は、事業開始～

令和3年3月まででは僅か3名であったが、制度が改正された令和3年4月以降は11月末までに43名と急激に増加していた。全46名中、約半数である20名が佐賀大学医学部附属病院の患者であったことから、佐賀県庁健康福祉部健康増進課がん撲滅特別対策室および佐賀大学医学部附属病院医事課と合同で本制度の運用に関する意見交換会を開催し、運用上の課題や改善方法について検討した。

C. 研究結果

1) 佐賀県以外の全41都道府県から動画提供の希望があったため、各自治体からの修正点の要望をうけて、文字情報やアニメーションの修正、それに合わせたナレーションの再録音を行なって動画を修正した。修正後は厚生労働省肝炎対策推進室や各自治体に確認していただき、最終的には完成品を厚生労働省から各自治体に配布していただいた。

2) 佐賀大学医学部附属病院の医事課及び肝炎医療コーディネーター、肝疾患相談員、肝臓専門医からは、患者への制度の紹介、説明・同意取得、臨床調査個人票の作成、医療記録票の作成・記入、調剤薬局との連携、必要な関連機関への患者の案内などについて、佐賀県庁健康福祉部健康増進課がん撲滅特別対策室の事業担当者からは、保健福祉事務所での書類受付や県庁での審査状況に関するご意見を頂いた。主な課題は、①制度を申請する際に必要な書類を集めるための関係機関や部署などが複雑で分かりにくいことと、②運用開始後に患者が医療記録票を紛失したり医療機関窓口で提出するのを忘れること、であった。

①申請手続の難しさの改善

本制度の申請のためには、患者の年齢や加入している保険毎に必要な書類が違い、これを発行する機関や部署も違って来る。例えば患者が市役所に行っても、加入保険の区分の確認のため

なのか、課税証明書を取得するためなのか、住民票を取得するためなのか、あるいはこれら全てが必要なのかは患者毎に異なる。本制度に該当する肝疾患患者は概して高齢であることが多く、医療機関側がきちんと説明しても、本人や家族になかなか理解してもらえないとの意見が多かった。そこで、申請時に必要な関係機関の行き先やその順番、その関係機関で必要な行動（保険区分の確認、課税証明書の取得、住民票の取得等）、最終的に必要な書類や要件がそろっているかのチェックリストが盛り込まれたフローチャートを作成した。患者の年齢と加入している保険によって3パターンあり、このフローチャートは、後述する佐賀県版医療記録票（ノート）内に組み込んで、患者へ制度を案内する際に使用することとした。

②医療記録票の運用の改善

医療記録票は、患者が窓口で提出し忘れてたり、持参していなかったりすることが多いという意見があった。その要因としては、

- ・本制度の利用者は高齢の方が多く、制度の理解が難しかったり、必要な書類や手続きを忘れてたりすることが多い

- ・A4サイズに印刷した医療記録票は持ち運びにくく、また、肝がんの治療や検査に関する同意書や説明書等の多くの書類と混ざってしまいやすいため、わかりにくくて紛失しやすい。

- ・外来日には持参するが、検査だけの来院などでは特に提出を忘れてしまいやすい

というものであった。医事課は医療記録票の提出がなければ、その都度、仮の医療記録票を発行するため、大きな作業負担が発生していた。

佐賀県では、平成27年度から重症化予防事業における定期検査費助成制度の申請手続きの際に必要な診断書を、健康増進ノート（B6サイズ（見開きB5））を提出することで省略できることにしており、多くの患者がこの健康増進ノートを持参している。そこで、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業においても、

同様に医療記録票等の必要な情報を盛り込んだノートを作成することで、患者の提出・持参忘れを防止できるのではないかと考えた。

また、医療記録票（別紙様式例 6-1）は記入欄がいっぱいになって新しく作成する度に、上段部分の氏名・性別・住所・保険種別・保険者番号・被保険者証の記号・番号、A 欄の高額療養費算定基準額、B 欄の高額該当状況、といった情報を再度記入する必要があり、この点も担当者の作業負担となっていた。医療記録票を印刷されたバラバラの紙で運用するのではなく、冊子体であるノートを作成して、その冒頭に基本情報を記載し、医療記録票の医療実績記載欄について十分なページ数確保することで、基本情報を繰り返し記載する手間が省略できると考えた。

こうした意見を踏まえて、佐賀県版医療記録票（ノート）を作成することとした。健康増進ノートと同様に B6 サイズ（見開き B5）で、主な内容・構成は、

- ・制度の案内と説明
- ・患者の基本情報
- ・医療記録票 A 欄・B 欄
- ・医療実績記載欄（見開き 7 ページあり）
- ・高額療養費算定基準額の区分について
- ・助成対象月のイメージ
- ・申請の流れ（① 70 歳未満の方用、② 75 歳以上 75 歳未満の方用、③ 75 歳以上の方用）
- ・償還払い請求について
- ・更新の手続き
- ・問い合わせ先

からなる。完成した佐賀県版医療記録票（ノート）は佐賀県内の全指定医療機関および保健福祉事務所に設置した。

D. 考察

令和 2 年度に作成した佐賀県版の動画コンテンツは、YouTube の佐賀大学医学部附属病院肝疾患センターのチャンネルに投稿し、そのリンクを肝疾患センターの HP や佐賀県庁の

HP「がんポータルさが」に掲載し、佐賀県内で肝炎医療コーディネーターが利用している LINE でも共有している。また、希望する医療機関や関係機関には、電子ファイルを USB でも配布し、デジタルサイネージでの掲示や資料作成に活用されている。

令和 3 年 4 月からの制度改正後に、佐賀県では速やかに利用者が増加しており、こうした制度の周知が一助となっていると考える。しかしながら、制度の利用者が増える一方で、医療記録票の持参忘れや紛失、申請の準備や手続きがスムーズに進まないなどの新たな課題も明らかとなった。

佐賀県はこれまで産官学が一体となって肝炎対策を進めてきており、県独自事業での先進的な取り組みが、その後に国の肝炎対策にもモデルとして取り入れられてきた実績がある。特に重症化予防事業における定期検査費助成制度の申請に必要な医師の診断書を、肝炎医療コーディネーターが記載した健康増進ノートで代用できるようにした取り組みは、制度利用者の急激な増加や SVR 後発癌の早期発見といった優れた成果をあげている。

今回も、県庁や拠点病院の担当者、肝疾患センターが協働して、本制度の課題の解決および利活用の促進を目指して新たに佐賀県版の医療記録票（ノート）を作成することができた。佐賀県内で試験運用を開始しており、来年度は効果検証を行う必要がある。

E. 結論

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業について、認識率や利用率を促進させる目的で動画コンテンツを作成し、希望する都道府県毎に修正して展開した。また、制度の運用効率を改善するためのツールとして佐賀県版医療記録票（ノート）を作成して佐賀県で運用を開始しており、効果や課題等について、全国での運用も視野に検討していく。

医療記録票

お問い合わせ先

担当部署	電話番号
名古屋市健康福祉局 健康増進課	(052) 30-1905
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 83-3078
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 73-4186
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 23-2191
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 22-2104
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 25-7481
名古屋市健康福祉局 健康増進課 健康推進課	(052) 34-3731

医療記録票 (肝がん、重症肝硬変治療研究促進事業) A欄-白欄

氏名: _____ 生年月日: ____年__月__日

性別: 男 女

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

B型・C型肝炎ウイルスが原因の「肝がん」や「重症肝硬変」の医療費は、治療3か月目から助成が受けられます

申請の手続き

必要書類 (例)

- 交付申請書 (印税発生施設に配布可)
- 保険証
- 住民票
- 住民税課税・非課税証明書 (世帯全員分)
- 高額療養費証 *
- 保険料滞り納付保証書 *
- 肝炎治療費控除票 *

※ 申請書提出期間は原則として申請月の翌月10日までです。

医療記録票 (肝がん、重症肝硬変治療研究促進事業) 入院・通院の記録

入院	退院	入院理由	治療内容	入院期間	入院費	自己負担額	助成額	残額
2018.10.1	2018.10.15	肝がん手術	肝臓切除術	15日	57,600円	18,000円	39,600円	39,600円
2018.10.16	2018.10.31	重症肝硬変	内科的治療	16日	24,600円	8,000円	16,600円	16,600円
2018.11.1	2018.11.15	肝がん手術	肝臓切除術	15日	57,600円	18,000円	39,600円	39,600円

医療記録票 (肝がん、重症肝硬変治療研究促進事業) 入院・通院の記録

氏名: _____ 性別: _____ 生年月日: ____年__月__日

住所: _____

保険種別: 国民健康保険 国民年金 国民年金基金 国民年金基金付帯 国民年金基金付帯 (国民年金基金付帯)

保険者番号: _____

保険証の住所: _____

認定期間: ____年__月__日 ~ ____年__月__日

医療記録票 (肝がん、重症肝硬変治療研究促進事業) 入院・通院の記録

氏名: _____ 生年月日: ____年__月__日

性別: 男 女

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

記載例

医療記録票 (肝がん、重症肝硬変治療研究促進事業) A欄-白欄

氏名: _____ 生年月日: ____年__月__日

性別: 男 女

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

入院期間: 入院日 ____月__日 退院日 ____月__日

入院理由: 手術 化学療法 放射線療法 内科的治療 その他

高齢者負担軽減基準額の記載パターン

年齢区分	所得区分	自己負担割合	① 入院	② 必要負担額の超過	③ 外来
70歳未満	Ⅰ (所得第1)	30%	57,600円	44,400円	57,600円
	Ⅱ (所得第2)	30%	35,400円	24,600円	35,400円
70歳以上75歳未満	Ⅲ (一般)	20%	57,600円	44,400円	18,000円
	Ⅰ (所得第1)	20%	24,600円	-	8,000円
75歳以上	Ⅲ (一般)	10%	57,600円	44,400円	18,000円
	Ⅰ (所得第1)	10%	24,600円	-	8,000円

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

吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学 教授
(研究協力者) 瓦谷 英人 奈良県立医科大学 消化器内科学 講師

研究要旨

非代償性肝硬変における治療法に対するエビデンス構築を目的とした多施設共同研究の推進

研究内容

非代償性肝硬変における治療法に対するエビデンス構築を目的とした多施設共同研究の推進

A. 研究目的

本研究分担者を中心として2020年に「肝硬変診療ガイドライン」を作成した。ガイドライン作成にあたり様々なエビデンスの収集を行ったが、非代償性肝硬変の合併症である腹水と肝性脳症に対するエビデンスが不足していることに気付いた。このため、日本発の非代償性肝硬変の合併症に対する新たなエビデンスの構築を目的とした臨床研究を行うこととした。

B. 研究方法

非代償性肝硬変の合併症である肝性腹水ならびに肝性脳症に対するエビデンス構築のために、奈良県立医科大学を中心とした以下3つの多施設共同研究を行っている。

- ①利尿薬反応例におけるループ利尿薬の肝・腎機能に与える影響に関する多施設共同研究(UMIN000033223)
- ②利尿剤抵抗性の腹水患者における集学的治療の現状に関する多施設共同研究(UMIN000025905)
- ③肝性脳症患者におけるリファキシミン長

期投与の安全性に関する多施設共同研究(UMIN00028637)

(倫理面への配慮)

上記3つの臨床研究に関しては奈良県立医科大学の倫理委員会にて承認され、各参加協力施設でも承認を得ており、倫理面への配慮はなされている。

C. 研究結果

上記研究の①、②に関しては現在自施設の症例登録を行っており、また同時に、他施設のデータ収集を行っている。次年度にはデータを収集し解析を進めて、論文化を行う予定である。また、③に関しては、リファキシミン投与1年後のまでのデータを収集・解析し論文化を行った。

また、2020年に発行した「肝硬変診療ガイドライン」を日本消化器病学会・日本肝臓学会の英文誌である Journal of Gastroenterology、Hepatology research 誌にて発表した。

D. 考察

今回、2020年に発行した「肝硬変診療ガイドライン」を世界に向け発信した。また、多施設共同研究にてリファキシミンの長期投与の安全性に関するエビデンスを構築し、世界に向け発信した。さらに、現在トルバプタンに関する臨床研究のデータ収集を開始しており、データ収集後に解析を進め論文化を進める予定である。

E. 結論

本年度は日本の肝硬変診療ガイドラインを全世界に向け発信した。またリファキシミンの長期投与の安全性に関する新たなエビデンスの構築に成功した。次年度はトルバプタンに関する2つの臨床研究の結果をまとめ、論文化する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawaratani H, Koike K, Yoshiji H et al. Long-Term Efficacy and Safety of Rifaximin in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. J Clin Med. 2022, 11(6):1571
2. Yoshiji H, Koike K et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. Hepatol Res. 2021, 51(7):725-749
3. Yoshiji H, Koike K et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021, 56(7):593-619

2) 学会発表：なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
泉 並木	肝胆膵疾患の診療の進歩と留意点	泉 並木	今さら聞けない肝胆膵疾患	医学書院	東京	2021	390-393
泉 並木	B型肝炎ウイルスのキャリアといわれました		きょうの健康	NHK出版	東京	2020	115
泉 並木	総チェック！肝臓の病気 肝機能大丈夫？		きょうの健康	NHK出版	東京	2020	90-97
新川寛二、 久保正二	右肝切除（1）授動先行を採用する立場から（開腹下）	新田浩幸	ディベートから学ぶ手技の選択と秘訣「肝臓篇」	メジカルビュー社	東京	2021	73-82
久保正二、 笠原群生	肝移植	日本移植学会	臓器移植後妊娠・出産ガイドライン 2021	星雲社	東京	2021	67-74
田中肖吾、 久保正二	高齢消化器患者のADLや栄養の評価を実践できる	白石憲男、 上田貴威	高齢者に対する消化器外科のminimal requirements	メジカルビュー社	東京	2022	22-34
真木治文、 赤松延久、 長谷川潔	【専門医のための消化器病学】肝臓に対する肝移植基準の拡大	木下芳一、 金子周一、 樫田博史、 村上和成、 安藤朗、 糸井隆夫	専門医のための消化器病学 第3版	医学書院	東京	2021	480-482

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamauchi T, Yamamoto H, Miyata H, Kobayashi J, Masai T, Motomura N.	Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Dialysis Patients- Analysis of Japan Cardiovascular Surgery Database.	Circ J	84(8)	1271-1276	2020

Nakatsuka T, <u>Tateishi R</u> , Nakagomi R, Minami T, <u>Koike K</u> .	Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease in Japan.	J Hepatol	Online ahead of print	Epub2022 /03/16 doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.002	2022
Sato M, Kobayashi T, Soroida Y, Tanaka T, Nakatsuka T, Nakagawa H, Nakamura A, Kurihara M, Endo M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, <u>Tateishi R</u> , <u>Koike K</u> , Yatomi Y.	Development of Novel Deep Multimodal Representation Learning-Based Model for the Differentiation of Liver Tumors on B-Mode Ultrasound Images.	J Gastroenterol Hepatol	37(4)	678-84 Epub2021/12/16 doi: 10.1111/jgh.15763	2022
Nakagomi R, <u>Tateishi R</u> , Mikami S, Wake T, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Shiina S, <u>Koike K</u> .	Infectious Complications Related to Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: The Role of Antibiotics.	PLoS One	16(11)	e0259641 Epub2021/11/20 doi: 10.1371/journal.pone.0259641	2021
Kurokawa R, Inui S, Tanishima T, Nakaya M, Kurokawa M, Ishida M, Gono W, Amemiya S, Nakai Y, Ishigaki K, <u>Tateishi R</u> , <u>Koike K</u> , Abe O.	Incidence and Computed Tomography Findings of Lenvatinib-Induced Pancreatobiliary Inflammation: A Single-Center, Retrospective Study.	Medicine (Baltimore)	100(35)	e27182 Epub:2021/09/04 doi: 10.1097/MD.00000000000027182	2021
Nakatsuka T, <u>Tateishi R</u> , <u>Koike K</u> .	Changing Clinical Management of Nafld in Asia.	Liver Int	Online ahead of print	Epub2021/08/31 doi: 10.1111/liv.15046	2021
Minami T, <u>Tateishi R</u> , Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Izumiya M, Hanajiri K, Asaoka Y, Kondo Y, Tanaka Y, Otsuka M, Ohki T, Arai M, Tanaka A, Yasuda K,	Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after Hcv Eradication with Antivirals.	Liver Cancer	10(4)	309-19 Epub:2021/08/21 doi: 10.1159/000513705	2021

Miura H, Ogata I, Kamoshida T, Inoue K, Koike Y, Akamatsu M, Mitsui H, Fujie H, Ogura K, Yoshida H, Wada T, Kurai K, Maekawa H, Obi S, Teratani T, Masaki N, Nagashima K, Ishikawa T, Kato N, Moriya K, Yotsuyanagi H, <u>Koike K.</u>					
Yamada T, Minami T, <u>Tateishi R, Koike K.</u>	Limited Efficacy of Atezolizumab and Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Tyrosine Kinase Inhibitor.	Liver Int	41(9)	2233-34 pub2021/07/22 doi: 10.1111/li.v.15010	2021
Hangai S, Kawamura T, Kimura Y, Chang CY, Hibino S, Yamamoto D, Nakai Y, <u>Tateishi R,</u> Oshima M, Oshima H, Kodama T, Moriya K, <u>Koike K,</u> Yanai H, Taniguchi T.	Orchestration of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment by Ubiquitous Cellular Protein Tctp Released by Tumor Cells.	Nat Immunol	22(8)	947-57 Epub:2021/07/10 doi: 10.1038/s41590-021-00967-5	2021
Nakatsuka T, Nakagawa H, Hayata Y, Wake T, Yamada T, Nishibatake Kinoshita M, Nakagomi R, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Kudo Y, Tanaka Y, Kishikawa T, Otsuka M, <u>Tateishi R, Koike K.</u>	Post-Treatment Cell-Free DNA as a Predictive Biomarker in Molecular-Targeted Therapy of Hepatocellular Carcinoma.	J Gastroenterol	56(5)	456-69 Epub2021/03/14 doi: 10.1007/s00535-021-01773-4	2021
Uchino K, <u>Tateishi R,</u> Wake T, Kinoshita MN, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Shiina S, <u>Koike K.</u>	Radiofrequency Ablation of Liver Tumors in Patients on Antithrombotic Therapy: A Case-Control Analysis of over 10,000 Treatments.	J Vasc Interv Radiol	32(6)	869-77 Epub2021/03/11 doi: 10.1016/j.jvir.2021.02.021	2021
建石 良介, 小池 和彦.	クラウドを基盤としたガイドラ	肝臓	62(8)	512-15	2021

	イン支援システムの開発と実装				
Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita N, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, <u>Izumi N.</u>	Early experience of atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice.	Invest New Drugs	40	392-402	2022
Tsuchiya K, Kurosaki M, Sakamoto A, Marusawa H, Kojima Y, Hasebe C, Arai H, Joko K, Kondo M, Tsuji K, Sohda T, Kimura H, Ogawa C, Uchida Y, Wada S, Kobashi H, Furuta K, Shigeno M, Kusakabe A, Akahane T, Narita R, Yoshida H, Mitsuda A, Ide Y, Matsushita T, <u>Izumi N.</u>	The Real-World Data in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib from a Nationwide Multicenter Study.	Cancers	13	2608	2021
Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, Joko K, Akahane T, Furuta K, Kobashi H, Kimura H, Yagisawa H, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, Yoshida H, Uchida Y, Tada T, Nakamura S, Yasuda S, Toyoda H, Loomba R, <u>Izumi N.</u>	Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment for Patients With Advanced Fibrosis After Eradication of Hepatitis C Virus.	Hepatol Commun.	Oct 22	Doi:10.1002/hep4.1833.	2021
Kirino S, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Yamashita K, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Osawa	Dynamic evaluation of hepatocellular carcinoma models in patients with chronic hepatitis receiving nucleotide/nucleoside	J Viral Hepatit	28	787-794	2021

L, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Izumi N.</u>	analogue treatment.				
Inada K, Kaneko S, Kurosaki M, Yamashita K, Kirino S, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Yasui Y, Itakura J, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Okamoto R, <u>Izumi N.</u>	Tenofovir alafenamide for prevention and treatment of hepatitis B virus reactivatiobn and de novo hepatitis.	JGH open	5	1085-1091	2021
Tamaki N, Kurosaki M, Nakanishi H, Itakura J, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Osawa L, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Wang W, Okada M, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Takahashi Y, <u>Izumi N.</u>	Comparison of medication adherence and stratification between entecavir and tenofovir alafenamide therapy in chronic hepatitis B.	J Med Virol	92	1355-1358	2020
Sakura Kirino , Nobuharu Tamaki, Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki , Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Keiya Watakabe, Mao Okada, Wan Wang, Takao Shimizu, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Yutaka Yasui, Hiroyuki	Validation of hepatocellular carcinoma risk scores in Japanese chronic hepatitis B cohort receiving nucleot(s)ide analog.	J Gastroentero l Hepatol.	35	1595-1601	2020

Nakanishi, Kaoru Tsuchiya, Jun Itakura, Yuka Takahashi, <u>Namiki</u> <u>Izumi.</u>					
Sakura Kirino, Kaoru Tsuchiya, Masayuki Kurosaki, Shun Kaneko, Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mao Okada, Wan Wang, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yasuhiro Asahina, <u>Namiki</u> <u>Izumi.</u>	Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	PLoS One	15	E0231828	2020
Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki, Kouji Joko, Hiroyuki Marusawa, Masahiko Kondo, Yuji Kojima, Yasushi Uchida, Hiroyuki Kimura, Keiji Tsuji, Hitoshi Yagisawa, Atsunori Kusakabe, Haruhiko Kobashi, Takehiro Akahane, Nobuharu Tamaki, Sakura Kirino, Takehiko Abe, Hideo Yoshida, Tomomichi Matsushita, Chitomi Hasebe, <u>Namiki</u> <u>Izumi.</u>	Detectable HBV DNA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score.	Sci Rep	10	13021	2020
Shun Kaneko, Kaoru Tsuchiya, Yutaka Yasui, Kento Inada, Sakura Kirino, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mayu	Strategy for advanced hepatocellular carcinoma based on liver function and portal vein tumor thrombosis.	Hepatol Res	50	1375-1385	2020

Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Takaya Takeguchi, Yuko Takeguchi, Takuya Nagano, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yoshiro Himeno, Akihiko Hoshi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi,					
<u>Kanto T.</u>	Messages from Japan policy for viral hepatitis.	Global Health & Medicine,	3(5)	249-252	2021
Takeuchi Y, Ohara M and <u>Kanto T*</u> .	Nationwide awareness-raising program for viral hepatitis in Japan: the “Shitte kan-en” project.	Global Health & Medicine,	3(5)	301-307	2021
Setoyama H, Tanaka Y and <u>Kanto T*</u> .	Seamless support from screening to anti-HCV treatment and HCC/decompensated cirrhosis: Subsidy programs for HCV elimination	Global Health & Medicine,	3(5)	335-342	2021
Korenaga M and <u>Kanto T*</u> .	Testing, diagnosis of viral hepatitis, and the follow-up policy in Japan.	Global Health & Medicine,	3(5)	308-313	2021
Itakura, J; Kurosaki, M; Setoyama, H; Simakami, T; Oza, N; Korenaga, M; Tanaka, M; Torimura, T; Sakamoto, N; Enomoto, N; Ueno, Y; Kawada, N; Kaneko, S; Nishiguchi, S; Chayama, K; Tanaka, J; Izumi, N; <u>Kanto, T*</u> .	Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.	J. Gastroenterol .	56(5)	470-478	2021
<u>Kudo M</u> , Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A,	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci	111	3759-3769	2021

Sato T, Ikawa Y, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J					
Hughes DM, Berhane S, de Groot CAE, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Satomura S, Nishida N, <u>Kudo M</u> , Kimura T, Osaki Y, Kolamunage-Dona R, Salvador RA, Bird T, Garcia-Finana M, Johnson P	Serum levels of alpha fetoprotein increased more than 10 years before detection of hepatocellular carcinoma.	Clin Gastroenterol Hepatol	19	162-170	2021
<u>Kudo M</u> , Galle PR, Brandi G, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Llovet JM, Assenat E, Merle P, Chan SL, Palmer DH, Ikeda M, Yamashita T, Vogel A, Huang YH, Abada PB, Yoshikawa R, Shinozaki K, Wang C, Widau RC, Zhu AX	Effect of ramucirumab or best supportive care on ALBI grade in patients with advanced HCC: Results from REACH and REACH-2.	JHEP Reports	3	100215 https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100215	2021
Ikeda S, <u>Kudo M</u> , Izumi N, Kobayashi M, Azuma M, Meier G, Pan J, Ishii M, Kaneko S	Cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinomas in Japan: An analysis using data from Japanese patients in the REFLECT trial.	Value Health Reg Issues	24	82-89	2021
Chen M, Cao J, Hu J, Topatana W, Li S, Juengpanich S, Lin J, Tong C, Shen J, Zhang B, Wu J, Pocha C, <u>Kudo M</u> , Amedei A, Trevisani F, Sung PS, Zaydfudim VM, Kanda T, Cai X	Clinical-radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	38-51	2021
<u>Kudo M</u>	Impact of multi-drug sequential therapy on survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	1-9	2021
<u>Kudo M</u> , Tsuchiya K, Kato N, Hagihara A, Numata K, Aikata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Furuse J, Ikeda M, Morimoto M, Achira M, Kuroda	Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A Phase II multicenter study.	J Gastroenterol	56	181-190	2021

S, Kimura A					
Reig M, Galle PR, <u>Kudo M</u> , Finn R, Llovet JM, Metti AL, Schelman WR, Liang K, Wang C, Widau RC, Abada P, Zhu AX	Pattern of progression in advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab.	Liver Int	41	598-607	2021
<u>Kudo M</u> , Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S	Report of the 21st nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2010–2011)	Hepatol Res	51	355-405	2021
Aoki T, Kubota K, Kubo S, Eguchi S, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Matsuyama Y, Murakami T, <u>Kudo M</u>	Analysis of patient outcome after non-curative resection for hepatocellular carcinoma using nationwide survey data in Japan.	World J Surg	45	607-614	2021
Minami Y, Minami T, Ueshima K, Yagyū Y, Tsurusaki M, Okada T, Hori M, <u>Kudo M</u> , Murakami T	Three-dimensional radiological assessment of ablative margins in hepatocellular carcinoma: Pilot study of overlay fused CT/MRI imaging with automatic registration.	Cancers	13	1460	2021
Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle P, Lencioni R, Greten TF, <u>Kudo M</u> , Mandrekar SJ, Zhu AX, Finn RS, Roberts LR, for Panel of AASLD experts on Trial Design in HCC	Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference.	Hepatology	73	158-191	2021
Zhu AX, Finn RS, Kang YK, Yen CJ, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Motomura K, Ohno I, Daniele B, Vogel A, Yamashita T, Hsu CH, Gerken G, Bilbruck J, Hsu Y, Liang K, Widau RC, Wang C, Abada P,	Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab.	Brit J Cancer	124	1388-1397	2021

<u>Kudo M</u>					
Minami Y, <u>Kudo M</u>	Image guidance in ablation for hepatocellular carcinoma: Contrast-enhanced ultrasound and fusion imaging.	Front Oncol	11	593636	2021
Ryoo BY, Merle P, Kulkarni AS, Cheng AL, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL, Daniele B, Norquist JM, Chen E, Siegel AB, Zhu AX, Finn RS, <u>Kudo M</u>	Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240.	Cancer	127	865-874	2021
Zhang T, Merle P, Wang H, Zhao H, <u>Kudo M</u>	Combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: do we see the light at the end of the tunnel?	Hepatobiliary Surg Nutr	10	180-192	2021
Hagiwara S, Watanabe T, <u>Kudo M</u> , Minaga K, Komeda Y, Kamata K, Kimura M, Hayashi H, Nakagawa K, Ueshima K, Minami Y, Aoki T, Takita M, Morita M, Chishina H, Ida H, Park AM, Nishida N	Clinicopathological analysis of hepatic immune-related adverse events in comparison with autoimmune hepatitis and graft-versus host disease.	Sci Rep	11	9242	2021
<u>Kudo M</u>	Combination immunotherapy with anti-VEGF/TKI for hepatocellular carcinoma: Present and future perspective.	Hepatobil Surg Nutr	10	241-245	2021
Hajiev S, Allara E, Motedayen-Aval L, Arizumi T, Bettinger D, Pirisi M, Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Giordano L, <u>Kudo M</u> , Thimme R, Park JW, Taddei TH, Kaplan DE, Ramaswami R, Pinato DJ, Sharma R	Impact of age on sorafenib outcomes in hepatocellular carcinoma: an international cohort study.	Brit J Cancer	124	407-413	2021
Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M,	What can be done to solve the unmet clinical need of hepatocellular carcinoma patients following lenvatinib	Liver Cancer	10	115-125	2021

Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, <u>Kudo M</u> , On behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan)	failure?				
Hajiev S, Allara E, Motedayen-Aval L, Arizumi T, Bettinger D, Pirisi M, Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Giordano L, <u>Kudo M</u> , Thimme R, Park JW, Taddei TH, Kaplan DE, Ramaswami R, Pinato DJ, Sharma R: Correction	Impact of age on sorafenib outcomes in hepatocellular carcinoma: an international cohort study.	Brit J Cancer	124	1611	2021
<u>Kudo M</u>	Sequential therapy for hepatocellular carcinoma after failure of atezolizumab plus bevacizumab combination therapy.	Liver Cancer	10	85-93	2021
Okusaka T, Ikeda K, <u>Kudo M</u> , Finn RS, Qin S, Han KH, Cheng AL, Piscaglia F, Kobayashi M, Sung M, Chen M, Wyrwicz L, Yoon JH, Ren Z, Mody K, Dutcus C, Tamai T, Ren M, Hayato S, Kumada H	Safety and efficacy of lenvatinib by starting dose based on body weight in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in REFLECT.	J Gastroenterol	56	570-580	2021
<u>Kudo M</u> , Ikeda M, Galle P, Yamashita T, Finn RS, Liang K, Wang C, Sakaguchi S,	Ramucirumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: outcomes by	Hepatol Res	51	715-721	2021

Abada P, Widau RC, Zhu AX	treatment-emergent ascites.				
Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Ohama H, Nouso K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, <u>Kudo M</u> , On behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan)	Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: Early clinical experience.	Cancer Rep		e1464	2021
Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, <u>Kudo M</u> , Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M	Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomized, phase 3 trial.	Lancet Oncol	22	991-1001	2021
Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydłowska M, Gupta R, Qiu M, Deczkowska A, Weiner A, Müller F, Youssuf S, Sinha A, Friebel E, Engleitner T, Lenggenhager D, Heide D, Moncsek A, Stirm K, Kosla J, Prokosch S, Rothermel U, Dudek M, Kotsiliti E, O'Connor T, Leone V, Inverso D, Jansen J, Singh I, Yabal M,	NASH limits anti-tumor surveillance in immunotherapy-treated HCC.	Nature	592	450-456	2021

<p>Castet F, Montironi C, Haber PK, Torrecilla S, Eichwald V, Jugold M, Ollinger R, Matter M, Terracciano L, Tiniakos D, Bedossa P, Cockell S, Younes R, Vacca M, Marra F, Schattenberg JM, Allison M, Bugianesi E, Ratzu V, Rimassa L, Daly AK, Scheiner B, Romej K, Kirstein MM, Vogel A, Peck-Radosavljevic M, Hucke F, Finkelmeier F, Waidmann A, Bueter M, Roessler F, Schmid J, Müllhaupt B, Kaeser R, Boettler T, Thimme R, Siebenhüner A, De Dosso S, Augustin HG, Schietinger A, Groth C, Umansky V, Billeter A, Müller-Stich B, Mallm JP, Mei H, Schulz A, Luedde T, Ringelhan M, Malek N, Spahn S, Bitzer M, Schirmacher P, Longerich T, Ranbari N, Dufour JF, Marron TU, Kaseb A, <u>Kudo M</u>, Huang YH, Teijeiro A, Djouder N, Weber A, Marche P, Pinato DJ, Decaens T, Jilkova ZM, Rad R, Mertens JC, Unger K, Meissner F, Roth S, Claassen M, Anstee QM, Amit I, Knolle P, Becher B, Llovet JM, Heikenwalder M</p>					
<p>Kudo M, Lim HY, Cheng AL, Chao Y, Yau T, Ogasawara S, Kurosaki M, Morimoto N, Ohkawa K, Yamashita T, Lee KH, Chen E, Siegel AB, Ryoo BY</p>	<p>Pembrolizumab as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of Asian Patients in the Phase 3 KEYNOTE-240 trial.</p>	<p>Liver Cancer</p>	<p>10</p>	<p>275-284</p>	<p>2021</p>

<u>Kudo M</u> , Motomura K, Wada Y, Inaba Y, Sakamoto Y, Kurosaki M, Umeyama Y, Kamei Y, Yoshimitsu J, Fujii Y, Aizawa M, Robbins PB, Furuse J	Avelumab in combination with axitinib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from the phase 1b VEGF Liver 100 trial.	Liver Cancer	10	249-259	2021
<u>Kudo M</u> , Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T, on behalf of the HCC Expert Panel of the Japan Society of Hepatology	Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2020 update.	Liver Cancer	10	181-223	2021
<u>Kudo M</u>	Surveillance, diagnosis, treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in Japan: 2021 update.	Liver Cancer	10	167-180	2021
Vogel A, Qin S, <u>Kudo M</u> , Su Y, Hudgens S, Yamashita T, Yoon JH, Fartoux L, Simon K, López C, Sung M, Mody K, Otsuka T, Tamai T, Bennett L, Meier G, Breder V	Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial.	Lancet Gastroenterol Hepatol	6	649-658	2021
Hagiwara S, Nishida N, Ueshima K, Yoshida A, Minami Y, <u>Kudo M</u>	Comparison of efficacy and safety of the treatment of entecavir and switching entecavir to tenofovir alafenamide fumarate in chronic hepatitis B: Long term effects of the prospective study.	Hepatol Res	51	767-774	2021
<u>Kudo M</u>	Impaired response to immunotherapy in non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma?	Liver Cancer	10	289-295	2021
Morita M, Nishida N, Sakai K, Aoki T,	Immunological microenvironment predicts the	Liver Cancer	10	380-393	2021

Chishina H, Takita M, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K, Nishio K, Kobayashi Y, Kakimi K, <u>Kudo M</u>	survival of the patients with hepatocellular carcinoma treated with anti-PD-1 antibody.				
<u>Kudo M</u>	Lack of response to immunotherapy in non-alcoholic steatohepatitis related hepatocellular carcinoma.	Hepatobil Surg Nutr	10	522-525	2021
Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, Hasegawa K, Izumi N, Murakami T, <u>Kudo M</u> , Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Yamashita T, Takayama T, Kokudo N, Kubo S	Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey.	Hepatol Res	51	890-901	2021
Hiraoka A, Kumada T, Hatanaka T, Tada T, Kariyama K, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohma H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Michitaka K, Hiasa Y, Ogawa C, Tamai T, Kakizaki S, Nagashima T, Ueno T, Tojima H, Takizawa D, Naganuma A, Okubo T, <u>Kudo M</u>	Therapeutic efficacy of lenvatinib as third line treatment following regorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma progression.	Hepatol Res	51	880-889	2021
Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Tani J, Kariyama K, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K,	Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology: Multi-center retrospective study.	Sci Rep	11:16663, 2021. doi.org/10.1038/s41598-021-96089-x		2021

Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Aoki T, anaka T, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Arai T, Okubo T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Hiasa Y, <u>Kudo M</u> , the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group: Efficacy of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma based on background liver disease etiology					
<u>Kudo M</u> , Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracián AC, Acosta-Rivera M, Choo SP, El-Khoueiry AB, Kuromatsu R, El-Rayes B, Numata K, Itoh Y, Di Costanzo F, Crysler O, Reig M, Shen Y, Neely J, Tschaika M, Wisniewski T, Sangro B	CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis.	J Hepatol	75	600-609	2021
Minami Y, Morita M, Chishina H, Aoki T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Can the entire ablative hyperechoic zone be regarded as a necrotic lesion after radiofrequency ablation of the liver?	Ultrasound Med Biol	47	2930-2935	2021
Finn RS, <u>Kudo M</u> , Cheng AL, Wyrwicz L, Ngan RKC, Blanc JF, Baron AD, Vogel A, Ikeda M, Piscaglia F, Han KH, Qin S, Minoshima Y, Kanekiyo M, Ren M, Dairiki R, Tamai T, Dutcus CE, Ikezawa H, Funahashi Y, Evans TRJ	Pharmacodynamic biomarkers predictive of survival benefit with lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma: From the Phase 3 REFLECT study.	Clin Cancer Res	27	4848-4858	2021

Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, Qin S, David WM Tai, Lim HY, Yau T, Yong WP, Cheng AL, Gasbarrini A, Damian S, Bruix J, Borad M, Bendell J, Kim TY, Standifer N, He P, Parmd MM, Negro A, <u>Kudo M</u> , Abou-Alfa GK	Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Randomized expansion of a Phase I/II study.	J Clin Oncol	39	2991-3001	2021
Vogel A, Merle P, Verslype C, Finn RS, Zhu AX, Cheng AL, Chan SL, Yau T, Ryou BY, Knox J, Daniele B, Qin S, Wei Z, Miteva Y, Malhotra U, Siegel AB, <u>Kudo M</u>	ALBI score and outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: post hoc analysis of the randomized controlled trial KEYNOTE-240.	Ther Adv Med Oncol	13	17588359211039928, 2021. doi: 10.1177/17588359211039928.	2021
Gandhi M, Ling WH, Chen CH, Lee JH, <u>Kudo M</u> , Chanwat R, Strasser SS, Xu Z, Lai SH, Chow PK	Impact of COVID-19 on hepatocellular carcinoma management: A multicountry and region study.	J Hepatocell Carcino	8	1159-1167	2021
<u>Kudo M</u>	Adjuvant immunotherapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	399-403	2021
Vogel A, Frenette C, Sung M, Daniele B, Baron A, Chan SL, Blanc JF, Tamai T, Ren M, Lim HJ, Palmer DH, Takami Y, <u>Kudo M</u>	Baseline liver function and subsequent outcomes in the phase 3 REFLECT study of patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	510-521	2021
Hagiwara S, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Improved tumor response to lenvatinib re-treatment after failure of immune checkpoint inhibitors in a patient with advanced hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	535-538	2021
<u>Kudo M</u> , Finn R, Morimoto M, Rau KM, Ikeda M, Yen CJ, Galle PR, Llovet J, Daniele B, Lim HY, Mellwain DW, Yoshikawa R, Nakamura K, Liang K, Wang C, Abada P, Widau RC, Zhu AX	Ramucirumab for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: pooled results from two phase 3 studies (REACH and REACH-2).	Liver Cancer	10	451-460	2021

Yamashita Y, Shimokawa T, Ashida R, Dietrich CF, D'Onofrio M, Hirooka Y, <u>Kudo M</u> , Mori H, Sofuni A, Kitano M	Value of low-mechanical-index contrast-enhanced transabdominal ultrasound for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis.	Ultraound Med Biol	47	3315-3322	2021
Galle PR, <u>Kudo M</u> , Llovet JM, Finn RS, Karwal M, Pezet D, Kim TY, Yang TS, Lonardi S, Tomasek J, Phelip JM, Touchefeu Y, Koh SJ, Stirnimann G, Liang K, Ogburn KD, Wang C, Abada P, Widau RC, Zhu AX	Ramucirumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: Impact of liver disease etiology.	Liver Int	41	2759-2767	2021
<u>Kudo M</u>	Changing the treatment paradigm for hepatocellular carcinoma using atezolizumab plus bevacizumab combination therapy.	Cancers	13	5475	2021
Hagiwara S, Nishida N, Ueshima K, Minami Y, Komeda Y, Aoki T, Takita M, Morita M, Chishina H, Yoshida A, Ida H, <u>Kudo M</u>	Accumulation of genetic and epigenetic alterations in the background liver and emergence of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease.	Cells	10	3257	2021
Sakai K, Sakurai T, De Velasco MA, Nagai T, Chikugo T, Ueshima K, Kura Y, Takahama T, Hayashi H, Nakagawa K, <u>Kudo M</u> , Nishio K	Intestinal microbiota and gene expression reveal similarity and dissimilarity between Immune-mediated colitis and ulcerative colitis.	Front Oncol	11	763468	2021
<u>Kudo M</u>	A novel treatment strategy for patients with Intermediate-stage HCC who are not suitable for TACE: Upfront systemic therapy followed by curative conversion.	Liver Cancer	10	539-544	2021
Fessas P, Naeem M, Pinter M, Marron TU, Szafron D, Balcar L, Scheiner B, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Navaid M, Lee PC, Bulumulle A, Yu B,	Early antibiotic exposure is not detrimental to therapeutic effect from immunotherapy in hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	583-592	2021

Paul S, Nimkar N, Bettinger D, Hildebrand H, Yehia M, Pressiani T, Personeni N, Nishida N, <u>Kudo M</u> , Kaseb A, Huang YH, Ang C, Pillai A, Rimassa L, Naqash AR, Sharon E, Cortellijni A, Pinato DJ					
Aoki T, Nishida N, Ueshima K, Morita M, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Minami Y, Yamada A, Sofue K, Tsurusaki M, <u>Kudo M</u>	Higher enhancement intrahepatic nodules on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a poor responsive marker of anti-PD-1 / PD-L1 monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	10	615-628	2021
Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Tada T, Tani J, Fukunishi S, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Kawata K, Yasuda S, Toyoda H, Ohama H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Michitaka K, Hiasa Y, <u>Kudo M</u> , on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan)	Clinical importance of muscle volume in lenvatinib for hepatocellular carcinoma: analysis adjusted with inverse probability weighting.	J Gastroenterol Hepatol	36	1812-1819	2021
Koh DM, Ba-Ssalamah A, Brancatelli G, Fananapazir G, Fiel MI, Goshima S, Ju SH, Kartalis N, <u>Kudo M</u> , Lee JM, Murakami T, Seidensticker M,	Consensus report from the 9th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging: applications of gadoteric acid-enhanced imaging.	Eur Radiol	31	5615-5628	2021

SirlinCB, Tan CH, Wang J, Yoon JH, Zeng M, Zhou J, Taouli B					
Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giulante F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, <u>Kudo M</u> , Kokudo N	Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and ablation.	Am J Gastroenterol	116	1698-1708	2021
Muhammed A, Fulgenzi CAM, Pinter M, Balcar L, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Navaid M, Naqash AR, Gampa A, Vincenzi B, Silletta M, Pillai A, Wang Y, Muzaffar M, Khan U, Huang YH, Bettinger D, Abugabal YI, Kaseb A, Pressiani T, Personeni N, Rimassa L, Nishida N, Tommaso LD, <u>Kudo M</u> , Vogel A, Mauri FA, Cortellini A, Sharma R, D'Alessio A, Pinato DJ	The systemic inflammatory response identifies patients with adverse clinical outcome from immunotherapy in hepatocellular carcinoma.	Cancers	14	186, 2021 doi: 10.3390/cancers14010186.	2021
Matsui T, <u>Kubo S</u> , et al.	Identification of microRBA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in non-viral hepatocellular carcinoma	Hepatology Research	52 (1)	93-104	2022
Kawaguchi Y, <u>Kubo S</u> , et al.	Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and	American Journal of Gastroenterology	116 (8)	1698-1708	2021

	ablation				
Iida H, <u>Kubo S</u> , et al.	Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study	Annals of Gastroenterological Surgery	5 (5)	701-710	2021
Kaibori M, <u>Kubo S</u> , et al.	Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey	Hepatology Research	51 (8)	890-901	2021
Tanaka S, <u>Kubo S</u> , et al.	Postoperative direct-acting antiviral treatment after liver resection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma	Hepatology Research	51 (11)	1102-1114	2021
Kinoshita M, <u>Kubo S</u> , et al.	Impact of advancing age on the status and risk of postoperative infection after liver resection	World Journal of Surgery	45 (11)	3386-3394	2021
Shirai D, <u>Kubo S</u> , et al.	Impact of alcohol abstinence on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with alcohol-related liver disease	Annals of Medicine and Surgery (London)	68	102644	2021
Shinkawa H, <u>Kubo S</u> , et al.	The prognostic impact of tumor differentiation on recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma Is dependent on tumor size	Live Cancer	10 (5)	461-472	2021
Kinoshita M, <u>Kubo S</u> , et al.	Indications of laparoscopic repeat liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma	Annals of Gastroenterological Surgery	6 (1)	119-126	2021
Ishihara A, <u>Kubo S</u> , et al.	Superiority of laparoscopic liver resection to open liver resection in obese individuals with hepatocellular carcinoma	Annals of Gastroenterological Surgery	6 (1)	135-148	2021
Shinkawa H, <u>Kubo S</u> , et al.	Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: a multicenter study based on	Surgery			In press

	propensity score analysis				
<u>Kubo S</u> , et al.	Liver Cancer Study Group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma	Liver Cancer			In press
Takeji Y, Yamamoto H, Ueno H, Eguchi S, Endo I, Sasaki A, Takiguchi S, Takeuchi H, Hashimoto M, Horiguchi A, Masaki T, Marubashi S, Yoshida K, <u>Miyata H</u> , Konno H, Gotoh M, Kitagawa Y, Mori M, Seto Y.	Development of gastroenterological surgery over the last decade in Japan: analysis of the National Clinical Database.	Surg Today.	51(2)	187-193	2021
Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Okada M, Toh Y, Doki Y, Endo S, Fukuda H, Hirata Y, Iwata H, Kobayashi J, Kumamaru H, <u>Miyata H</u> , Motomura N, Natsugoe S, Ozawa S, Saiki Y, Saito A, Saji H, Sato Y, Taketani T, Tanemoto K, Tangoku A, Tatsuishi W, Tsukihara H, Watanabe M, Yamamoto H, Minatoya K, Yokoi K, Okita Y, Tsuchida M, Sawa Y.	Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2018 : Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery.	Gen Thorac Cardiovasc Surg.	69(1)	179-212.	2021
Watanabe M, Tachimori Y, Oyama T, Toh Y, Matsubara H, Ueno M, Kono K, Uno T, Ishihara R, Muro K, Numasaki H, Tanaka K, Ozawa S, Murakami K, Usune S, Takahashi A, <u>Miyata H</u> ; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal	Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2013.	Esophagus.	18(1)	1-24.	2021

Society.					
Tatsuishi W, Kumamaru H, Nakano K, <u>Miyata H</u> , Motomura N.	Evaluation of postoperative outcomes of valve reoperation: a retrospective study.	Eur J Cardiothorac Surg.	59(4)	869-877.	2021
Hirahara N, <u>Miyata H</u> , Kato N, Hirata Y, Murakami A, Motomura N.	Development of Bayesian Mortality Categories for Congenital Cardiac Surgery in Japan.	Ann Thorac Surg.	112(3)	839-845	2021
Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, <u>Miyata H</u> , Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network.	Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR).	BMC Pulm Med.	21(1)	28	2021
Fujishiro J, Fujiogi M, Hirahara N, Terui K, Okamoto T, Watanabe E, Ishimaru T, <u>Miyata H</u> .	Abdominal Drainage at Appendectomy for Complicated Appendicitis in Children: A Propensity-matched Comparative Study.	Ann Surg.	274(6)	e599-e604	2021
Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, <u>Miyata H</u> , Kubo S.	Report of the 21st Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2010-2011).	Hepatol Res.	51(4)	355-405	2021
Saito A, Kumamaru H, <u>Miyata H</u> , Motomura N.	Device Use for Proximal Anastomosis on Ascending Aorta in Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting.	Ann Thorac Surg.	111(6)	1909-1915	2021
Yamashita YI, Yamamoto H, <u>Miyata H</u> , Kakeji Y, Kitagawa Y, Yamaue H, Yamamoto M, Baba H.	Risk factors for bile leakage: Latest analysis of 10 102 hepatectomies for hepatocellular carcinoma from the Japanese national clinical database.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	28(7)	556-562	2021
Sawaki M, Yamada A, Kumamaru H, <u>Miyata H</u> , Nakayama	Clinicopathological characteristics, practical treatments, prognosis, and	Breast Cancer.	28(1)	1-8	2021

K, Shimizu C, Miyashita M, Honma N, Taira N, Saji S.	clinical issues of older breast cancer patients in Japan.				
Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, Ozawa S, Saeki H, Tanaka K, Tsushima T, Ueno M, Uno T, Yoshio T, Usune S, Takahashi A, <u>Miyata H</u> ; Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society.	Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014.	Esophagus.	Online ahead of print.		2021
Kohsaka S, Kumamaru H, Nishimura S, Shoji S, Nakatani E, Ichihara N, Yamamoto H, Miyachi Y, <u>Miyata H</u> .	Incidence of adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus patients after initiation of glucose-lowering agents: A population-based community study from the Shizuoka Kokuho database.	J Diabetes Investig.	12(8)	1452-1461	2021
Saito A, Kumamaru H, Motomura N, <u>Miyata H</u> , Takamoto S.	Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Cardiovascular Surgery Database. 2. Isolated coronary artery bypass surgery.	Asian Cardiovasc Thorac Ann.	29(4)	294-299	2021
Iwatsuki M, Yamamoto H, <u>Miyata H</u> , Kakeji Y, Yoshida K, Konno H, Seto Y, Baba H.	Association of surgeon and hospital volume with postoperative mortality after total gastrectomy for gastric cancer: data from 71,307 Japanese patients collected from a nationwide web-based data entry system.	Gastric Cancer.	24(2)	526-534	2021
Abe T, Kumamaru H, Nakano K, Motomura N, <u>Miyata H</u> , Takamoto S.	Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 3. Valvular heart surgery.	Asian Cardiovasc Thorac Ann.	29(4)	300-309	2021
Shimizu H, Hirahara N, Motomura N, <u>Miyata H</u> , Takamoto S.	Status of cardiovascular surgery in Japan between 2017 and 2018: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 4. Thoracic	Asian Cardiovasc Thorac Ann.	29(4)	278-288	2021

	aortic surgery.				
Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, <u>Miyata H</u> , Kakeji Y, Kitagawa Y, Kaneko H, Wakabayashi G, Yamaue H, Yamamoto M.	Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan.	Ann Surg.	274(6)	1043-1050	2021
Sawano M, Spertus JA, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Numasawa Y, Inohara T, Kennedy K, Ueda I, <u>Miyata H</u> , Fukuda K, Kohsaka S.	Bleeding avoidance strategies and percutaneous coronary intervention outcomes: A 10-year observation from a Japanese Multicenter Registry.	Am Heart J	235	113-124	2021
Fujishiro J, Watanabe E, Hirahara N, Terui K, Tomita H, Ishimaru T, <u>Miyata H</u> .	Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes.	J Gastrointest Surg	25(4)	1036-1044	2021
Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, <u>Miyata H</u> , Takamoto S.	Status of cardiovascular surgery in Japan: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 2017-2018. 1. Congenital heart surgery.	Asian Cardiovasc Thorac Ann.	29(4)	289-293	2021
Ueki C, Yamamoto H, Motomura N, <u>Miyata H</u> , Sakata R, Tsuneyoshi H.	Effect of Hospital and Surgeon Procedure Volumes on the Incidence of Intraoperative Conversion During Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting.	Semin Thorac Cardiovasc Surg.	33(1)	49-58	2021
Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, Iijima H, Hirai T, Takahashi K, Sato M, <u>Tateishi R</u> , Ogawa M, Mori H, Kitano M, Toyoda H, Ogawa C, Kudo M, investigators JAI.	Artificial Intelligence (Ai) Models for the Ultrasonographic Diagnosis of Liver Tumors and Comparison of Diagnostic Accuracies between Ai and Human Experts.	J Gastroenterol	57(4)	309-21 Epub:2022/02/28 doi: 10.1007/s00535-022-01849-9	2022
Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, <u>Tateishi R</u> , Nouse K, Hasegawa K,	Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver Version 6 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver	Hepatol Res	52(4)	329-36 Epub:2022/01/26 doi: 10.1111/he	2022

Furuse J, Miyayama S, Murakami T, Yamashita T, Kokudo N.	2021 Revised Version)			pr.13746	
Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsushashi H, Itoh Y, <u>Tateishi R</u> , Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T.	Liver-Related Events after Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis.	J Gastroenterol	57(2)	120-32 Epub:2022/01/22 doi: 10.1007/s00535-021-01845-5	2022
Yoshida M, <u>Tateishi R</u> , Hiroi S, Fujiwara M, Kitanishi Y, Iwasaki K, Takeshima T, Igarashi A.	Changes in Platelet Counts and Thrombocytopenia Risk in Patients with Chronic Liver Disease with Different Etiologies Using Real-World Japanese Data.	Adv Ther	39(2)	992-1003 Epub:2021/12/21 doi: 10.1007/s12325-021-02008-x	2022
Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, <u>Tateishi R</u> , Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S.	Report of the 22nd Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013).	Hepatol Res	52(1)	5-66 Epub2021/05/30 doi: 10.1111/hopr.13675	2022
Miki N, Inoue S, Shibahara H, Kurazono K, Perard R, <u>Tateishi R</u> .	A Cost-Effectiveness Analysis of Lusutrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease in Japan.	JGH Open	5(8)	879-87 Epub:2021/08/14 doi: 10.1002/jgh3.12597	2021
Fujiwara N, Kobayashi M, Fobar AJ, Hoshida A, Marquez CA, Koneru B, Panda G, Taguri M, Qian T, Raman I, Li QZ, Hoshida H, Sezaki H, Kumada H,	A Blood-Based Prognostic Liver Secretome Signature and Long-Term Hepatocellular Carcinoma Risk in Advanced Liver Fibrosis.	Med (N Y)	2(7)	836-50 e10 Epub:2021/07/29 doi: 10.1016/j.medj.2021.03.017	2021

<u>Tateishi R</u> , Yokoo T, Yopp AC, Chung RT, Fuchs BC, Baumert TF, Marrero JA, Parikh ND, Zhu S, Singal AG, Hoshida Y.					
Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, <u>Tateishi R</u> , Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T.	Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Jsh Consensus Statements and Recommendations 2021 Update.	Liver Cancer	10(3)	181-223 Epub:2021/07/10 doi: 10.1159/000514174	2021
Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, <u>Tateishi R</u> , Sanada H.	Effectiveness of Ultrasonography for Peripheral Catheter Insertion and Catheter Failure Prevention in Visible and Palpable Veins.	J Vasc Access	Online ahead of print.	Epub:2021/06/03 doi: 10.1177/11297298211022078	2021
Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, <u>Tateishi R</u> , Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giuliani F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N.	Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival after Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation.	Am J Gastroenterol	116(8)	1698-708 Epub2021/04/27 doi: 10.14309/ajg.000000000001256	2021
Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, <u>Hasegawa K</u> .	Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases.	Anticancer Res.	42(2)	1161-1167	2022

Kokudo T, <u>Hasegawa K</u> .	Evaluating the liver function of patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res.	51(11)	1095-1096	2021
Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, <u>Hasegawa K</u> , Miyata H, Toh Y, Gotoh M, Kokudo N, Kakeji Y, Yasuyuki S.	Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	28(10)	801-811	2021
Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, <u>Hasegawa K</u> , Izumi N, Murakami T, Kudo M, Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Md, Yamashita T, Md, Takayama T, Kokudo N, Kubo S; Liver Cancer Study Group of Japan.	Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey.	Hepatol Res.	51(8)	890-901	2021
Kawaguchi Y, <u>Hasegawa K</u> , Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giuliani F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N. Y.	Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival After Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation.	Am J Gastroenterol .	116(8)	1698-1708	2021
Kokudo N, Kokudo T, <u>Hasegawa K</u> .	Role of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: Emerging Evidence from Western Countries.	Liver Cancer.	10(5)	404-406	2021
Kudo M, Kawamura Y, <u>Hasegawa K</u> , Tateishi R, Kariyama	Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and	Liver Cancer.	10(3)	181-223.	2021

K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T.	Recommendations 2021 Update.				
市田晃彦、有田淳一、石沢武彰、赤松延久、金子順一、 <u>長谷川潔</u>	【肝臓診療2021 アテゾリズマブ+ベバシズマブ登場後の展開】肝細胞癌に対するコンバージョン手術とアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	肝臓クリニカルアップデート	7巻1号	29-35	2021
工藤正俊、土谷薫、 <u>長谷川潔</u>	【ここまできた肝細胞癌の薬物療法:2021 update】最新の肝臓薬物療法を語る	肝胆膵	83巻2号	163-179	2021
吉住朋晴、市田晃彦、 <u>長谷川 潔</u>	肝細胞癌の治療における肝移植の位置づけは今後どのように変わっていくか? 適応基準拡大により、肝細胞癌(HCC)合併例の肝移植数増加が予想される(Q&A)	日本医事新報	5071号	46	2021
Kawaratani H, Koike K, <u>Yoshiji H</u> et al.	Long-Term Efficacy and Safety of Rifaximin in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study	J Clin Med.	11(6)	1571	2022
<u>Yoshiji H</u> , Koike K et al.	Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020	Hepato Res	51(7)	725-749	2021
<u>Yoshiji H</u> , Koike K et al.	Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020	J Gastroenterol	56(7)	593-619	2021

令和4年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・病院診療医 (出向)
(氏名・フリガナ) 小池 和彦・コイケ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 武蔵野赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 泉 並木

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 院長
- (氏名・フリガナ) 泉 並木 イズミ ナミキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	武蔵野赤十字病院臨床研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 國土 典宏

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 肝炎・免疫研究センター 研究センター長
(氏名・フリガナ) 考藤 達哉・カントウ タツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 細井 美彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 工藤 正俊・クドウ マサトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年 1月 19日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 公立学校法人大阪

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 西澤 良記

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学・准教授
(氏名・フリガナ) 久保 正二・クボ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 伊藤 公平

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 宮田 裕章・ミヤタ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・講師
(氏名・フリガナ) 建石 良介・タテイシ リョウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 児玉 浩明
(公 印 省 略)

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 客員研究員
(氏名・フリガナ) 江口 有一郎 (エグチ ユウイチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 吉治 仁志 ・ ヨシジ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。