

厚生労働科学研究補助金

がん対策推進総合研究事業研究事業

日本における肝癌治療の実態把握と費用対効果の検証についての研究

(令和) 2 - 4 年度 総合研究報告書

研究代表者 國土 典宏

(令和) 5 (2023) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次

目 次

| | | |
|--------------------------------------|-------|---|
| I. 総合研究報告 | | |
| 日本における肝癌治療の実態把握と費用対効果の検証についての研究----- | | 1 |
| 国土典宏 | | |
| (総合) 研究報告書 | | |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 4 |

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総合）研究報告書

日本における肝癌治療の実態把握と費用対効果の検証についての研究

研究代表者 國土 典宏
国立国際医療研究センター理事長

研究要旨

全国原発性肝癌追跡調査を用いて、肝癌に対し提供されている治療方法とその効果、副作用、治療継続性等、その実態を把握し費用対効果を検討した。レセプト解析結果からは、肝癌に対する治療の施設間差が顕著であった。各病院で、すべての治療モダリティを高いレベルで備えることは困難であることが想像される。病院別の治療成績を開示し、各医療圏で、患者およびその家族が個々に最善の治療を最高の病院で治療を受けられるように、患者と治療を集約することの必要性を想起させる結果であった。また、国内で行われた肝癌に対する肝切除と焼灼術(RFA)の第Ⅲ相試験であるSURF試験に参加した患者の総治療費を算出し、費用対効果を評価した。SURF試験の対象である肝癌腫瘍径 ≤ 3 cm、腫瘍数 ≤ 3 個以下の患者に対し、外科切除、RFA後の生存期間は同等であった。SURF試験（無作為化比較試験）の登録症例で、治療開始から5年間の総医療費を比較した場合、切除とラジオ波焼灼で有意差がなかった。全身薬物療法症例における全生存期間中央値の年次推移では、延長する傾向がみられた。患者背景因子では肝予備能および腫瘍進行度が比較的良好な患者の割合が増加していた。新規治療の効果および患者背景の変化（リードタイム・バイアス）により治療開始後の予後が経時的に延長していることが示唆された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

浅岡良成・国立国際医療研究センターがん総合診療センター・肝癌レジストリー長

長谷川潔・東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆膵外科・教授

建石良介・東京大学医学部附属病院・講師

山田康秀・国立国際医療研究センターがん総合診療センター・センター長

斎藤明子・国立国際医療研究センター消化器内科・医員

福田敬・国立保健医療科学院・保健医療経済評価研究センター・センター長

A. 研究目的

肝細胞癌では肝硬変を合併していることが多く、腫瘍の個数、腫瘍径、脈管侵襲、肝外病変等、癌自体の病期および肝予備能に応じて、外科切除、ラジオ波焼灼術(RFA)、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、肝動注療法、分子標的薬等、複数の治療方法の選択肢がある。そのため同一病期の患者であっても、受診する施設の治療方針により、初回あるいは再燃時の治療が異なる場合が少なくない。効果が同等な場合も初回治療の費用対効果解析(Cocchetti, J Hepatol 2013)だけで、その有用性を示すことはできないため、二次治療以降の治療実態を把握し費用対効果評価を行うことは極めて重要であるが、国外も含め行われていない。

本研究では肝細胞癌の最適治療を多面的に提言するため、以下の4点を目的とする。

1) 悉皆性の高い肝癌研究会の全国肝癌追跡調査(肝癌DB、National Clinical Databaseの一つである)を用いて、肝癌に対し実臨床で提供されている治療方法とその効果、副作用、治療継続性等、その実態を把握し費用対効果を検討する。肝癌DBから得られる医療提供の実態を踏まえ、治

療効果および費用対効果評価結果を得る。

2) 国内で行われた外科切除とRFAの第Ⅲ相試験であるSURF試験に参加した患者の診療報酬明細書(レセプト)を収集し、初回治療後の再発時の治療も含め、死亡するまでの総治療費を算出し、各初回治療の費用対効果を解析する。

3) 外科切除とRFA後の治療経過も踏まえレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いて総医療費、生存期間の比較から、2)で得られた解析結果の外的妥当性を検証する。

4) 肝癌DBおよびNational Database(NDB)等の既存大規模データベースから得られるソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ等分子標的薬の治療効果、副作用、医療費等を用いて、各薬剤またその治療順も含めた治療戦略の費用対効果を検討する。

B. 研究方法

1) 日本肝癌研究会の全国肝癌追跡調査(肝癌DB)を用いた治療法に関する費用対効果の検討

臨床病期、組織型、初回治療内容等の初発時臨床情報が肝癌DB(80,000例)に輸入されている症例で、分子標的治療が行われた症例の効果、副作用等の情報を肝癌DB参加施設から新たに収集しデータベースへ追加する。

2) SURF試験における外科切除とRFAの費用効果に関する検討

診療報酬請求明細書(レセプト)・院外処方せんの調査が可能で、本調査に協力可能な施設を対象とする。SURF試験治療開始から死亡または試験期間終了時までにかかった医療費について、1人の被験者の生涯および試験治療期間における診療行為別医療費・総医療費を算出し、外科切除群とRFA群に関する医療経済学検討を実施する。

3) NDB オープンデータを用いた外科切除と

RFA の費用対効果に関する検討

NDB オープンデータを用いて、再発後の治療経過も踏まえ総医療費、生存期間を調査する。

4) 分子標的治療薬の至適投与方法とその費用対効果に関する検討

肝癌 DB および NDB 等の既存大規模データベースから得られるソラフェニブ、レンパチニブ、レゴラフェニブ等、分子標的薬投与後の生存期間、治療効果、副作用、医療費等を用いて、各薬剤またその治療順も含めた治療戦略の費用対効果を間接比較する。

C. 研究結果

1) National Clinical Database (NCD) 事務局と研究計画通りに業務計画を策定し、データマネジメントを委託した。株式会社健康保険医療情報総合研究所 (PRRISM) で、DPC関連情報の収集は令和3年6月から（12月31日まで）開始し完了した。

- NCDデータとDPCデータをマッチさせ、肝がん化学療法に関する費用についての分析を行った。
- 一次治療開始以降の総医療費の中央値は約670万円、平均値774万円であった。
(外来での薬剤費用は含まれていない。)
- 約25%程度の患者は医療費が1,000万円以上であった。
- 総医療費と関連があったのは、1次治療の内容、二次治療の有無、前治療の内容、各医療施設ダミーであった。
- 一次治療（関連）費用の中央値は約85万円、平均値約172万円であった。
- 11.3%の症例で初回投与は外来で行われていた。
- 医療費の分布はlong tailな分布となっ

ていた。

- 一次治療費用と関連するのは、初回投与外来ダミー、一次治療の内容、初回治療の暦年（2020年、2021年）、増悪ダミーであった。
- 施設間のばらつきも顕著であった。
- 二次治療（関連）費用の中央値は約93万円、平均値約198万円であった
- 23.8%の症例で初回投与は外来で行われていた。
- 医療費の分布はlong tailな分布となっていた。
- 二次治療費用と関連するのは、初回投与外来ダミー、二次治療の内容、増悪ダミーであった。
- 三次治療以降（関連）費用の中央値は約381万円、平均値約424万円であった。
- 24.6%の症例で三次治療の初回投与は外来で行われていた。

今後は、NDBデータを用いて、上記結果を検証するとともに、日本における肝癌治療の実態をさらに把握し、リアルワールドにおける分子標的治療薬の費用対効果評価を実施する。

2) 国内で行われた外科切除とRFAの第Ⅲ相試験であるSURF試験に参加した患者の診療報酬情報から総治療費を算出し、各初回治療の費用対効果を最終年度までに解析する。令和3年1月から医療費情報の収集、肝癌DBへの入力をほぼ完了した。令和4年度までに肝切除とラジオ波焼灼術（RFA）の費用対効果を検討した。

- 肝細胞癌に対する根治的治療として手術と焼灼法は確立している。しかしながら長期的な医療費に関する検討は十分になされていない。本研究では初回治療から5年間の累積医療費を初回治療が手術と

焼灼法であった患者の2グループにわけ
て比較を行った。

- ▶ 本研究では先行する肝細胞癌に対する手術と焼灼法の長期成績を比較したランダム化比較試験（SURF trial：研究登録、UMIN000028292）に登録された患者データを用いて、付随研究として医療費データを収集し解析を行った。肝細胞癌に対し初回肝切除を受けた患者141人と初回焼灼法を受けた患者147人を比較した。5年生存率に両群間で差はみられなかった。初回治療時の医療費は手術群で144万円、焼灼法群で60万円と有意な差を認めた（ $P=0.001$ ）。しかし初回治療から5年目の調整医療費の累計は手術群で358万、焼灼法群で329万と有意差を認めなかった（ $P=0.351$ ）。

3）本NDBオープンデータを用いて、再発後の治療経過も踏まえ総医療費、生存期間の比較から、2）で得られた解析結果の外的妥当性を検証する。令和3年10月29日、匿名レセプト情報等の承諾通知書で、「条件付承諾」（利用場所に関する記載）となった。令和4年度に総医療費、各治療の費用対効果を評価する予定であったが、データ抽出機関の事情により、データを入手できたのは研究期間終了後の令和5年5月1日となった。本研究期間は終了したが、引き続き解析を実施する。

4）進行肝細胞癌に対して使用可能な薬物は一次・二次治療として、それぞれ3種類が承認されており、2023年にはさらに新規薬剤が承認されている。リアルワールドでは、これら6種類の薬剤を用いて様々な薬物療法の順番（treatment pattern）で治療が行われてきたが、全てのtreatment patternで治験による治

療効果の証明がなされているわけではない。しかし、各treatment patternを臨床試験として比較することは経済的および時間的に極めて困難である。本研究では、肝細胞癌に対する薬物療法に関するリアルワールドデータを収集したレジストリを構築し、個別の臨床情報に基づいた最適なtreatment patternを解明することを目的とした。薬物療法情報、医療費情報を格納可能となるように改修を加えた肝癌DBに全国の参加医療機関より、研究開始から2023年1月末までの期間に、全国194施設から、4,825症例、7,310治療ラインの情報が入力された。一次治療として、ソラフェニブ（SOR） 1,876症例、レンバチニブ（LEN） 2,286症例、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法（AB） 650症例であった。2015年から2022年までの期間を2年毎4期間にわけ、開始時期と開始後予後の経時的変化を観察した。生存期間中央値は、2015-2016、2017-2018、2019-2020、2021-2022で12.6か月（11.4-13.8）、15.4か月（14.0-16.9）、19.4か月（17.9-20.8）、17.7か月（16.0-19.2）であった。

患者背景として、肝予備能および腫瘍条件が比較的良好な症例への投与が割合として増加していた。治療開始時期によるtreatment patternの変遷が示され、一次治療として承認されたSOR、LEN、ABも二次治療以降にも用いられていることが示された。レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ（CAB）といった薬剤は、二次治療薬として承認されているものの、実臨床では二次治療として用いられる状況が限られており、新規薬剤であるCABは三次治療として用いられる傾向があった。新規治療の効果および患者背景の変化（リードタイム・バイアス）により治療開始後の予後が経時的に延長していることが示された。

E. 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：

1. 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. 河口義邦、国土典宏、長谷川潔. 【肝癌治療の最前線】SURF trial. 外科 82巻 1223-1227, 2020
3. 長谷川 潔, 竹村 信行, 国土 典宏. 各分野のガイドラインを紐解く 肝癌診療ガイドライン(解説). 日本外科学会雑誌121 巻 356-358, 2020
4. 竹村 信行, 長谷川 潔, 国土 典宏. 【消化器悪性腫瘍診療におけるガイドラインの功罪】肝癌診療におけるガイドラインの功罪(解説/特集). 外科 82巻 629-634, 2020
5. 有田 淳一, 河口 義邦, 国土 貴嗣, 長谷川 潔ほか. 若手に役立つ議論・オピニオンリーダーからのメッセージ 早期(3cm3個以下)肝癌に対する治療 肝切除. 肝臓クリニカルアップデート 6巻 2189-4469, 2020
6. 島村拓司、長谷川潔、狩山和也、中野聖士ほか. 【肝癌治療ガイドライン2017を再検証する】 肝臓 61巻 285-308, 2020
7. 島村拓司、長谷川潔、島田光生ほか. <総説>「肝癌治療ガイドライン2017を再検証する」を振り返って. 肝臓 61巻 309-313, 2020
8. 建石良介, 工藤正俊, 泉 並木, 村上卓道 肝細胞癌の診断アルゴリズム (肝癌診療マニュアル第4版) 一般社団法人日本肝臓学会 (医学書院) - 82-84, 2020
9. Iida H, Tani M, Aihara T, Hasegawa K, et al. New metastasectomy criteria for peritoneal metastasis of hepatocellular carcinoma: A study of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 27 673-681, 2020
10. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Impact of systematic segmentectomy for small hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 27 331-341, 2020
11. Tateishi R, Matsumura T, M, Araki E, Koike K, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 56 261-273, 2021
12. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Koike K, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 56 261-273, 2021
13. Sato M, Tateishi R, Yatomi Y, Koike K. Artificial intelligence in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 36 551-560, 2021
14. Yamada T, Tateishi R, Koike K, Todo T, et al. Neoadjuvant Use of Oncolytic Herpes Virus G47Delta Enhances the Antitumor Efficacy of Radiofrequency Ablation. Mol Ther Oncolytics 18 535-545, 2020
15. Wake T, Tateishi R, Fukumoto T, Koike K, et al. Improved liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C virus who achieve sustained virologic response is not accompanied by increased liver volume. PLoS One 15 e0231836, 2020
16. Fukumoto T, Minami T, Tateishi R, Koike K, et al. Chronological change in alpha-fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. Liver Int 40 2305-2306, 2020
17. Asaoka Y, Tateishi R, Hayashi A, Koike K, et al. Expression of c-Met in Primary and Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Oncology 98 186-194, 2020
18. 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 Oct; 28(10): 801-811. doi: 10.1002/jhbp.1000. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34043880
19. 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 Aug 1;116(8):1698-1708. doi: 10.14309/ajg.0000000000001256. PMID: 33900211
20. 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 Jun;10(3):181-223. doi: 10.1159/000514174. Epub 2021 May 19. PMID: 34239808
21. 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): 1698-708. Epub:2021/04/27 doi: 10.14309/ajg.0000000000001256
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Kurokawa R, Inui S, Tanishima T, Nakaya M, Kurokawa M, Ishida M, Gono 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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, 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
41. 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
42. 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, 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
43. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, Inomata M, Kaneko S, Nakayama H, Kawaguchi Y, Kashiwabara K, Tateishi R, Shiina S, Koike K, Matsuyama Y, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Surgery Versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (Surf Trial). *Liver Cancer* 2022;11(3): 209-18. Epub:2022/08/12 doi: 10.1159/000521665
44. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R, committee for Revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma TJ. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 Version (5th Jsh-Hcc Guidelines). *Hepatol Res* 2023. Epub:2023/02/25 doi: 10.1111/hepr.13892
45. Nakatsuka T, Tateishi R, Sato M, Fujishiro M, Koike K. Agile Scores Are a Good Predictor of Liver-Related Events in Patients with Nafld. *J Hepatol* 2023. Epub:2023/03/05 doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.029

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総合）研究報告書

46. Sato M, Akamatsu M, Shima T, Ikegami T, Yanase M, Mikami S, Imamura J, Nakatsuka T, Tateishi R, Yamauchi N, Ushiku T, Okanoue T, Fujishiro M, Hida E, Koike K. Impact of a Novel Digital Therapeutics System on Nonalcoholic Steatohepatitis: The Nash App Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2023. Epub:2023/01/20 doi: 10.14309/ajg.0000000000002143
 47. Wake T, Tateishi R, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K, Fujishiro M. Steroid Administration for Ischemic Complications after Radiofrequency Ablation: A Retrospective Study. *Hepatol Res* 2023. Epub:2023/02/23 doi: 10.1111/hepr.13891
 48. Yamada T, Tateishi R, Iwai M, Tanaka M, Ijichi H, Sano M, Koike K, Todo T. Overcoming Resistance of Stroma-Rich Pancreatic Cancer with Focal Adhesion Kinase Inhibitor Combined with G47delta and Immune Checkpoint Inhibitors. *Mol Ther Oncolytics* 2023;28: 31-43. Epub:2023/01/10 doi: 10.1016/j.omto.2022.12.001
 49. Shoji Kubo, Hiroji Shinkawa, Yoshinari Asaoka, Tatsuya Ioka, Hiroshi Igaki, Namiki Izumi, Takao Itoi, Michiaki Unno, Masayuki Ohtsuka, Takuji Okusaka, Masumi Kadoya, Masatoshi Kudo, Takashi Kumada, Norihiro Kokudo, Michiie Sakamoto, Yoshihiro Sakamoto, Hideyuki Sakurai, Tadatoshi Takayama, Osamu Nakashima, Yasushi Nagata, Etsuro Hatano, Kenichi Harada, Takamichi Murakami, Masakazu Yamamoto. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Liver Cancer* 11(4) 290-314 2022
- 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)
 8. 淺岡良成、建石良介、山田康秀、飯島尋子、久保正二、黒崎雅之、椎名秀一朗、中島収、福本巧、村上卓道、坂元亨宇、松山裕、工藤正俊、國土典宏. 肝癌薬物療法のリアルワールドデータを活用したオールジャパン研究—HERITAGE試験. 第25回肝がん分子標的治療研究会 (福岡) 2022
 9. 淺岡良成、松本康佑、田村大和、三浦亮、有住俊彦、相磯光彦、田中篤. TACE・RFAで治療したTIPS施行後肝硬変・肝細胞癌の2例. 第40回Microwave Surgery研究会 (東京)
 10. Yoshinari Asaoka, Yamato Tamura, Kosuke Matsumoto, Ryo Miura, Toshihiko Arizumi, Mitsuhiro Aiso and Atsushi Tanaka. Two HCC cases treated by TACE and RFA after TIPS for advanced cirrhosis with refractory ascites. *ACTA* 2021. Tokyo, Japan.
 11. Yoshinari Asaoka. SVR & HCV-related HCC.

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（総合）研究報告書

- APASL Oncology 2021. Tokyo, Japan.
12. Yoshinari Asaoka. Lenvatinib for intermediate stage HCC. APASL Oncology 2021. Tokyo, Japan.
 13. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、國土典宏. 第58回日本肝癌研究会 2022年5月12日 横浜 特別プログラム「肝癌データベース（全国原発性肝癌追跡調査）の現状と利活用における課題」
 14. Yoshinari Asaoka, Ryosuke Tateishi, Yasuhide Yamada, Hiroko Iijima, Naoya Kato, Mitsuo Shimada, Etsuro Hatano, Takumi Fukumoto, Takamichi Murakami, Hirohisa Yano, Kengo Yoshimitsu, Masayuki Kurosaki, Michiie Sakamoto, Yutaka Matsuyama, Masatoshi Kudo, Norihiro Kokudo. 米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム2023 2023年1月20日 サンプルランススコ ポスター発表「Real World Data of Systemic therapy for Hepatocellular Carcinoma in Japan: HERITAGE.」
 15. Y. Kawaguchi, R. Kita, T. Kimura, R. Goto, T. Takayama, N. Izumi, M. Kudo, S. Kaneko, N. Yamanaka, M. Inomata, M. Shimada, H. Baba, K. Koike, M. Omata, M. Makuuchi, Y. Matsuyama, Y. Yamada, N. Kokudo, K. Hasegawa. Medical expenditures and treatment efficacy of patients who had initial hepatocellular carcinoma and underwent surgery or radiofrequency ablation: Accompanying research of the SURF trial. 欧州臨床腫瘍学会 2022 パリ

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

- National Clinical Database (NCD)の登録症例のレセプト解析結果からは、肝癌に対する治療の施設間差が顕著であった。肝切除、ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術、全身薬物療法等、異なる手技による治療により、肝癌に対する治療アルゴリズムは成り立っている。各がん診療連携拠点病院等で、すべての治療モダリティを高いレベルで備えることは困難であることが想像される。どの病院でどの治療が得意であるのか、治療成績を開示し、患者およびその家族が、各医療圏あるいは近隣医療圏で、個々に最善の治療を最高の病院で治療できるような、治療の集約化が必要であること

を想起させる結果であった。

- 腫瘍数 1～3個で、最大径3cm以内の原発性肝癌に対しては、切除とラジオ波焼灼の治療効果は同等である。本研究で、無作為化比較試験の登録症例で、治療開始から5年間の総医療費を比較した場合、切除とラジオ波焼灼で有意差がなかった。令和5年度は、この結果をNational Database (NDB)データを用いて検証する。医療費に関する情報をガイドラインに付記することは、患者・家族、医療者が治療法を決定に資すると考えている。
- NCD登録症例を解析するとSOR、LEN、ABの患者背景は異なっていた。例えば、肝予備能は、SOR群で良好な症例の割合が低かった。腫瘍条件においても腫瘍マーカー高値や肝外転移症例がSOR群で多かった。リアルワールドデータによる解析の限界を理解した上で、令和5年度は、NDBデータを利活用し、分子標的薬剤の費用対効果評価を実施する。リアルワールドデータから得られる薬剤の投与順と生存期間の相関、費用対効果の違いについて結果が得られれば、日本肝臓学会、肝癌診療ガイドラインと情報を共有する。
- 2023年度も、本研究成果の学会発表、論文発表を引き続き行う。
- 最終年度（2022年度）までに、データ抽出機関の事情によるデータ取得の遅れにより、NDBデータによる診療実態把握、費用対効果評価を完了できなかった。2023年度以降に継続して実施する解析結果を、日本肝臓学会、肝癌治療ガイドラインへ費用対効果評価に関する提供可能な情報を提供し、本研究成果を利活用する。

研究成果の刊行に関する一覧：

1. 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. 河口義邦、國土典宏、長谷川潔. 【肝癌治療の最前線】SURF trial. 外科 82 卷 1223-1227, 2020
3. 長谷川 潔, 竹村 信行, 國土 典宏. 各分野のガイドラインを紐解く 肝癌診療ガイドライン(解説). 日本外科学会雑誌 121巻 356-358, 2020
4. 竹村 信行, 長谷川 潔, 國土 典宏. 【消化器悪性腫瘍診療におけるガイドラインの功罪】肝癌診療におけるガイドラインの功罪(解説/特集). 外科 82巻 629-634, 2020
5. 有田 淳一, 河口 義邦, 國土 貴嗣, 長谷川 潔ほか. 若手に役立つ議論・オピニオンリーダーからのメッセージ 早期(3cm3個以下)肝癌に対する治療 肝切除. 肝臓クリニカルアップデート 6巻 2189-4469, 2020
6. 島村拓司、長谷川潔、狩山和也、中野聖士ほか.【肝癌治療ガイドライン2017を再検証する】 肝臓 61巻 285-308, 2020
7. 島村拓司、長谷川潔、島田光生ほか. <総説>「肝癌治療ガイドライン2017を再検証する」を振り返って. 肝臓 61巻 309-313, 2020
8. 建石良介, 工藤正俊, 泉 並木, 村上卓道 肝細胞癌の診断アルゴリズム (肝癌診療マニュアル第4版) 一般社団法人日本肝臓学会 (医学書院) - 82-84, 2020
9. Iida H, Tani M, Aihara T, Hasegawa K, et al. New metastasectomy criteria for peritoneal metastasis of hepatocellular carcinoma: A study of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 27 673-681, 2020
10. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Impact of systematic segmentectomy for small hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 27 331-341, 2020
11. Tateishi R, Matsumura T, M, Araki E, Koike K, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 56 261-273, 2021
12. Tateishi R, Matsumura T, Okanou T, Koike K, et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 56 261-273, 2021
13. Sato M, Tateishi R, Yatomi Y, Koike K. Artificial intelligence in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 36 551-560, 2021

14. Yamada T, Tateishi R, Koike K, Todo T, et al. Neoadjuvant Use of Oncolytic Herpes Virus G47Delta Enhances the Antitumor Efficacy of Radiofrequency Ablation. *Mol Ther Oncolytics* 18 535-545, 2020
15. Wake T, Tateishi R, Fukumoto T, Koike K, et al. Improved liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C virus who achieve sustained virologic response is not accompanied by increased liver volume. *PLoS One* 15 e0231836, 2020
16. Fukumoto T, Minami T, Tateishi R, Koike K, et al. Chronological change in alpha-fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Liver Int* 40 2305-2306, 2020
17. Asaoka Y, Tateishi R, Hayashi A, Koike K, et al. Expression of c-Met in Primary and Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 98 186-194, 2020
18. 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 Oct; 28(10): 801-811. doi: 10.1002/jhbp.1000. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34043880
19. 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, 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.* 2021 Aug 1;116(8):1698-1708. doi: 10.14309/ajg.000000000001256. PMID: 33900211
20. 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

Jun;10(3):181-223. doi: 10.1159/000514174. Epub 2021 May 19. PMID: 34239808

21. 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): 1698-708. Epub:2021/04/27 doi: 10.14309/ajg.0000000000001256
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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

32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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

39. 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
40. 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, Yatsuhashi 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
41. 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
42. 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, Yatsuhashi 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
43. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, Inomata M, Kaneko S, Nakayama H, Kawaguchi Y, Kashiwabara K, Tateishi R, Shiina S, Koike K, Matsuyama Y, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Surgery Versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (Surf Trial). *Liver Cancer*

2022;11(3): 209–18. Epub:2022/08/12 doi: 10.1159/000521665

44. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R, committee for Revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma TJ. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 Version (5th Jsh-Hcc Guidelines). *Hepatol Res* 2023. Epub:2023/02/25 doi: 10.1111/hepr.13892
45. Nakatsuka T, Tateishi R, Sato M, Fujishiro M, Koike K. Agile Scores Are a Good Predictor of Liver-Related Events in Patients with Nafld. *J Hepatol* 2023. Epub:2023/03/05 doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.029
46. Sato M, Akamatsu M, Shima T, Ikegami T, Yanase M, Mikami S, Imamura J, Nakatsuka T, Tateishi R, Yamauchi N, Ushiku T, Okanoue T, Fujishiro M, Hida E, Koike K. Impact of a Novel Digital Therapeutics System on Nonalcoholic Steatohepatitis: The Nash App Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2023. Epub:2023/01/20 doi: 10.14309/ajg.0000000000002143
47. Wake T, Tateishi R, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K, Fujishiro M. Steroid Administration for Ischemic Complications after Radiofrequency Ablation: A Retrospective Study. *Hepatol Res* 2023. Epub:2023/02/23 doi: 10.1111/hepr.13891
48. Yamada T, Tateishi R, Iwai M, Tanaka M, Ijichi H, Sano M, Koike K, Todo T. Overcoming Resistance of Stroma-Rich Pancreatic Cancer with Focal Adhesion Kinase Inhibitor Combined with G47delta and Immune Checkpoint Inhibitors. *Mol Ther Oncolytics* 2023;28: 31-43. Epub:2023/01/10 doi: 10.1016/j.omto.2022.12.001
49. Shoji Kubo, Hiroji Shinkawa, Yoshinari Asaoka, Tatsuya Ioka, Hiroshi Igaki, Namiki Izumi, Takao Itoi, Michiaki Unno, Masayuki Ohtsuka, Takuji Okusaka, Masumi Kadoya, Masatoshi Kudo, Takashi Kumada, Norihiro Kokudo, Michiie Sakamoto, Yoshihiro Sakamoto, Hideyuki Sakurai, Tadatoshi Takayama, Osamu Nakashima, Yasushi Nagata, Etsuro Hatano, Kenichi Harada, Takamichi Murakami, Masakazu Yamamoto. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for

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グデータと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)
8. 浅岡良成, 建石良介, 山田康秀, 飯島尋子, 久保正二, 黒崎雅之, 椎名秀一朗, 中島収, 福本巧, 村上卓道, 坂元亨宇, 松山裕, 工藤正俊, 國土典宏. 肝癌薬物療法の実世界データを活用したオールジャパン研究—HERITAGE試験. 第25回肝がん分子標的治療研究会 (福岡) 2022
9. 浅岡良成, 松本康佑, 田村大和, 三浦亮, 有住俊彦, 相磯光彦, 田中篤. TACE・RFAで治療したTIPS施行後肝硬変・肝細胞癌の2例. 第40回Microwave Surgery研究会 (東京)
10. Yoshinari Asaoka, Yamato Tamura, Kosuke Matsumoto, Ryo Miura, Toshihiko Arizumi, Mitsuhiko Aiso and Atsushi Tanaka. Two HCC cases treated by TACE and RFA after TIPS for advanced cirrhosis with refractory ascites. ACTA 2021. Tokyo, Japan.
11. Yoshinari Asaoka. SVR & HCV-related HCC. APASL Oncology 2021. Tokyo, Japan.

12. Yoshinari Asaoka. Lenvatinib for intermediate stage HCC. APASL Oncology 2021. Tokyo, Japan.
13. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、國土典宏. 第58回日本肝癌研究会 2022年5月12日 横浜 特別プログラム「肝癌データベース（全国原発性肝癌追跡調査）の現状と利活用における課題」
14. Yoshinari Asaoka, Ryosuke Tateishi, Yasuhide Yamada, Hiroko Iijima, Naoya Kato, Mitsuo Shimada, Etsuro Hatano, Takumi Fukumoto, Takamichi Murakami, Hirohisa Yano, Kengo Yoshimitsu, Masayuki Kurosaki, Michiie Sakamoto, Yutaka Matsuyama, Masatoshi Kudo, Norihiro Kokudo. 米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム2023 2023年1月20日 サンフランシスコ ポスター発表「Real World Data of Systemic therapy for Hepatocellular Carcinoma in Japan: HERITAGE.」
15. Y. Kawaguchi, R. Kita, T. Kimura, R. Goto, T. Takayama, N. Izumi, M. Kudo, S. Kaneko, N. Yamanaka, M. Inomata, M. Shimada, H. Baba, K. Koike, M. Omata, M. Makuuchi, Y. Matsuyama, Y. Yamada, N. Kokudo, K. Hasegawa. Medical expenditures and treatment efficacy of patients who had initial hepatocellular carcinoma and underwent surgery or radiofrequency ablation: Accompanying research of the SURF trial. 欧州臨床腫瘍学会 2022 パリ