

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)。

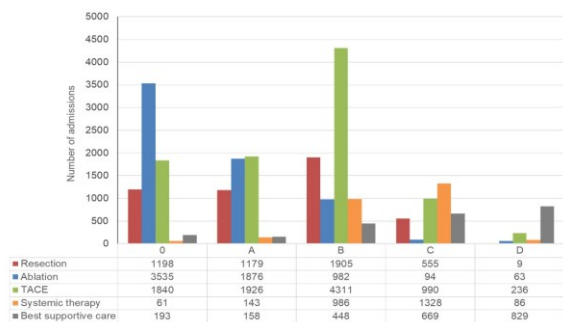
C. 研究結果

(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, Yatsunami 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