

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）

櫻井 桂子 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任助教
瀬川 泰正 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任研究員
高橋 新 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任助教（令和4年10月末日まで）
立森 久照 慶應義塾大学医学部 医療システムイノベーション寄附講座 特任教授
平川 信也 慶應義塾大学医学部 医療システムイノベーション寄附講座 特任助教

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4年度には、前年度の要望を反映したレジストリの改修を実施し、その後 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を継続した。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5月時点では約5,600施設が参加し、1,500万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。肝臓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 4 年度の研究として、(1)レジストリの改修（症例登録システムの項目改修・追加等）を含め、これまでに NCD へ構築された入力システムをより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、2022 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。

【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) 既存項目の改修、新規項目追加
- (2) アップロードシステムの改修
- (3) 自施設データダウンロードシステムの改修

【ユーザーへの周知】

2022 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 6 回程度）。

【登録状況（2022 年 11 月時点）】

（初回治療情報）

- ・編集中：1,878 例
 - ・未承認：717 例
 - ・承認済：1,323 例
 - ・H30～R4 年度累計症例数：29,081 例
- ##### （入院情報）
- ・編集中：5,930 例
 - ・未承認：1,753 例
 - ・承認済：2,813 例
 - ・H30～R4 年度累計症例数：54,146 例
- ##### （生存調査）
- ・2021 年対象：26,873 例

- ・編集中：19,525 例
- ・未承認：509 例
- ・承認済：6,839 例

2. 基礎集計

【解析対象症例数】

初回治療情報は26,958例が解析対象であった。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22,123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6,920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70.9歳（標準偏差10）であった。男性の割合は73.0%（16,095例）であった。同様に肝硬変症例では、平均年齢は65.4歳（標準偏差13.9）であった。男性の割合は62.1%（4,264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2,592例、C型7,744例、BC型239例、NBNC型が10,622例、欠損861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494例、C型1,607例、BC型70例、NBNC型が4,202例、欠損493例であった。

【入院回数別登録数】

肝臓では1回入院が14,274例、2回入院が3,648例、3回入院が1,841例、4回以上入院が2,295例であった（平均1.8回）。肝硬変では、1回入院が4,306例、2回入院が1,206例、3回入院が576例、4回以上入院が778例であった（平均2.0回）。

【BCLC Stage別登録数（入院）】

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7,100例（17.8%）、StageAが9,341例（23.4%）、StageBが9,557例（24.0%）、StageCが5,726例（14.4%）、StageDが2,062例（5.2%）、Stage欠損が3,649例（9.2%）、non-HCCが2,415例（6.1%）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4,732例、C型14,233例、BC型480例、NBNC型が19,007例、欠損1,398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1,068例、C型3,354例、BC型135例、NBNC型が8,409例、欠損883例であった。

【退院時転帰（入院）】

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30,400例、死亡1,888例、転院756例、不変退院6,806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9,245例、死亡1,449例、転院715例、不変退院2,440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50,000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、2021年度より要望をいただいていた内容について実施した。症例登録システムの項目の改修、新規項目の追加、アップロード機能の改修、自

施設データダウンロードシステムの改修を行った。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り、自施設データダウンロード機能は、各施設でのデータ利用を促進することも可能になる。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データ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 50,000 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・肝硬変の現状及び経時的に状況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。

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・肝硬変症例データの収集・蓄積、それらを用いた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、複数年に渡り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る。今後入力データの質担保等についても検討することで臨床現場へのより質の高い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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Takahashi A, Fujii M, Hasegawa H, Kimura T, Yamamoto H, Tajima T, Nishiguchi Y, Kakeji Y, Miyata H, Kitagawa Y, (2022) Survey Regarding Gastrointestinal Stoma Construction and Closure in Japan, *Ann Gastroenterol Surg* 6(2) 212-226,
2. Hoshino N, Endo H, Hida K, Kumamaru H, Hasegawa H, Ishigame T, Kitagawa Y, Kakeji Y, Miyata H, Sakai Y, (2022) Laparoscopic Surgery for Acute Diffuse Peritonitis Due to Gastrointestinal Perforation: A Nationwide Epidemiologic Study Using the National Clinical Database, *Ann Gastroenterol Surg* 6(3) 430-444,
3. Kaibori M, Ichihara N, Miyata H, Kakeji Y, Nanashima A, Kitagawa Y, Yamaue H, Yamamoto M, Endo I, (2022) Surgical outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for liver cancers: A report from a nationwide surgical database in Japan, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(8) 833-842,
4. Kikuchi H, Endo H, Yamamoto H, Ozawa S, Miyata H, Kakeji Y, Matsubara H, Doki Y, Kitagawa Y, Takeuchi H, (2022) Impact of Reconstruction Route on Postoperative Morbidity After Esophagectomy: Analysis of Esophagectomies in the Japanese National Clinical Database, *Ann Gastroenterol Surg* 6(1) 46-53,
5. Kofunato Y, Takahashi A, Gotoh M, Kakeji Y, Seto Y, Konno H, Kumamaru H, Miyata H, Marubashi S, (2022) Geriatric Risk Prediction Models for Major Gastroenterological Surgery Using the National Clinical Database in Japan: A Multicenter Prospective Cohort Study, *Ann Surg* 275(6) 1112-1120,
6. 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, (2022) Report of the 22nd nationwide follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013) *Hepatol Res* 52(1) 5-66,
7. Kumamaru H, Kakeji Y, Fushimi K, Ishikawa K, B, Yamamoto H, Hashimoto H, Ono M, Iwanaka T, Marubashi S, Gotoh M, Seto Y, Kitagawa Y, Miyata H, (2022) Cost of postoperative complications of lower anterior resection for rectal cancer: a nationwide registry study of 15,187 patients, *Surg Today* 52(12) 1766-1774,
 8. 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, (2022) Correlation between surgical mortality for perforated peritonitis and days of the week for operations: A retrospective study using the Japanese National Clinical Database, *Am J Surg* 224(1 Pt B) 546-551,
 9. Mori T, Endo H, Misawa T, Yamaguchi S, Sakamoto Y, Inomata M, Sakai Y, Kakeji Y, Miyata H, Kitagawa Y, Watanabe M, (2022) Involvement of a skill-qualified surgeon favorably influences outcomes of laparoscopic cholecystectomy performed for acute cholecystitis, *Surg Endosc* 36(8) 5956-5963,
 10. Nakajima Y, Tachimori H, Miyawaki Y, Fujiwara N, Kawada K, Sato H, Miyata H, Sakuramoto S, Shimada H, Watanabe M, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y, (2022) A survey of the clinical outcomes of cervical esophageal carcinoma surgery focusing on the presence or absence of laryngectomy using the National Clinical Database in Japan, *Esophagus* 19(4) 569-575,
 11. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Nakamura M, (2022) 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* 15(1) 15-21,
 12. Nishigori T, Ichihara N, Obama K, Uyama I, Miyata H, Inomata M, Kakeji Y, Kitagawa Y, Sakai Y, (2022) Prevalence and safety of robotic surgery for gastrointestinal malignant tumors in Japan, *Ann Gastroenterol Surg* 6(6) 746-752,
 13. Okamura A, Yamamoto H, Watanabe M, Miyata H, Kanaji S, Kamiya K, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y, (2022) Association Between Preoperative HbA1c Levels and Complications after Esophagectomy: Analysis of 15,801 Esophagectomies From the National Clinical Database in Japan, *Ann Surg* 276(5) e393-e399,
 14. Okoshi K, Endo H, Nomura S, Kono E, Fujita Y, Yasufuku I, Hida K, Yamamoto H, Miyata H, Yoshida K, Kakeji Y, Kitagawa Y, (2022) Comparison of short term surgical outcomes of male and female gastrointestinal surgeons in Japan: retrospective cohort study, *Bmj* 378 e070568,
 15. Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K, (2022) Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL) *J Gastroenterol* 57(8) 587-597,
 16. 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, (2022)

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* 25(2) 438-449,

17. 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, (2022) Day of surgery and mortality after pancreateoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(7) 778-784,
18. 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, (2022) Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan 2014, *Esophagus* 19(1) 1-26,

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