

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

国土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長

（研究協力者）

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

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

授

肝細胞癌は、多発・再発をきたす症例が多く、その都度適切な治療を行う必要がある。初発時、切除や局所療法が施行された後も再発を反復し、最終的に全身薬物療法が必要になる症例が多い。一方で、肝臓内にとどまる多発病変に対しては、薬物療法施行中の症例でも局所療法の併用や追加により、より大きな治療効果を得られることがある。「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」研究では、複数回入院の臨床情報を収集することにより、肝がん・肝硬変治療の現状を把握することを目的としている。しかし薬物療法は外来で行われる症例も多く、薬物療法情報の補完が必要と考えられた。本分担研究では、肝細胞癌薬物療法に関する情報を収集したレジストリを構築することを目的とした。

2015年4月から2023年1月までの期間に全国194施設で薬物療法が開始された4,825症例、7,310治療ラインの臨床情報が登録された。初回治療として薬物療法が施行されている症例は、20-30%であり、多くの症例では各種治療が行われた後の再発に対して薬物療法が導入されるという肝細胞癌治療の特徴を表していた。また薬物療法導入後も10-20%程度で肝動脈塞栓術を中心とした局所治療が併用あるいは後治療として施行されており、各種治療を組み合わせる肝細胞癌のリアルワールドでの治療状況を反映していた。一方で、切除や穿刺焼灼療法は限られた症例のみで施行されていた。

今後、入院治療に関する診療情報と連携することで最適な薬物療法と局所療法の治療シーケンスを評価することが可能になると期待される。

A. 研究目的

肝硬変症例の多くは肝細胞癌を伴い、肝硬変マネジメント共に肝細胞癌に対するマネジメントも要求される。肝細胞癌は、多発・再発をきたす症例が多く、その都度適切な治療を行う必要がある。初発時、切除や局所療法が施行された後も再発を反復し、最終的に全身薬物療法が必要になる症例が多い。一方で、肝臓内に

とどまる多発病変に対しては、薬物療法施行中の症例でも局所療法の併用や追加により、より大きな治療効果を得られることがある。肝硬変・肝細胞癌症例の予後を改善するためには状況に応じたトータルマネジメントを継続的に行っていくことが要求される。

進行肝細胞癌に対する薬物療法は2008年のソラフェニブ (SOR)から始まり、現在、一次治療

としてソラフェニブ (SOR)、レンバチニブ (LEN)、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法 (AB) が選択可能で、二次治療としてレゴラフェニブ (REG)、ラムシルマブ (RAM)、カボザンチニブ (CAB)が承認されている。リアルワールドでは、肝細胞癌に対して、様々な薬物療法と切除、穿刺焼灼療法、肝動脈塞栓術を含んだ局所療法が組み合わされて行われている。

日本肝癌研究会による全国肝癌追跡調査では、年間 10,000 例の臨床情報が蓄積されている。2010 年からは National Clinical Database (NCD) プラットフォームのデータベースに入力されている。肝癌研究会全国追跡調査は、診断時および予後に関する詳細なデータが入力されているため、日本における肝癌治療の現状を知るために多大な貢献をしてきた。しかし、初回治療あるいは初回再発時の治療および予後が入力されているが、再発時の反復治療のデータに関しては収集されていないため、「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」研究では、複数回入院の臨床情報を収集することにより、肝がん・肝硬変治療の現状を把握することを目的としていた。薬物療法は外来で行われる症例も多く、薬物療法情報の補完が必要と考えられた。本分担研究では、肝細胞癌薬物療法に関する情報を収集したレジストリを構築し、入院治療に関する診療情報と連携することで最適な薬物療法と局所療法の治療シーケンスを評価することを目的とする。

B. 研究方法

肝細胞癌に対する薬物療法の実態を調べるため、診療記録を使用した後ろ向き、コホート、多施設共同研究を実施する。NCD 登録施設において、全国肝癌追跡調査のデータベースに登録された症例のうち、研究対象期間に肝細胞癌に対する薬物療法を実施した患者を各施設の診療記録より抽出し、治療効果、治療期間、治

療中止理由および二次治療、三次治療などの治療実態に関する情報を収集する。

以下の条件を満たす症例を研究対象とした。

- 1) 2010 年以降に NCD 登録施設病理診断あるいは画像診断により肝細胞癌と診断され全国肝癌追跡調査のデータベースに登録された者
- 2) 同施設で肝細胞癌に対して薬物療法が行われた者(薬物療法とは、具体的には、SOR、REG、LEN、RAM、AB、CAB による治療を指す)診療記録より以下の情報を収集した。

1-1) 被験者背景(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 人口統計学情報：生年月日、初発時年齢、性別
- 臨床診断日
- 施設名

1-2) 初発時身体所見(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 身長・体重・Performance status
- 脳症
- 腹水

1-3) 初発時臨床検査(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 血液検査
総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間(%、INR)、血小板数、AFP、AFP L3 分画、PIVKA-II、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
- 画像検査

主腫瘍最大径(肝内)、腫瘍数(肝内)、画像診断における門脈侵襲・肝静脈侵襲・胆管侵襲、腫瘍破裂、肝外転移(EHS)

1-4) 予後、生存確認日/死亡日、予後不明理由、死亡理由(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

以下は治療ライン毎、本研究で新たに入力する項目。

2-1) 薬物療法情報

- 初回投与日
- 最終投与日または最終投与確認日、最終投与状況

- 治療ライン
- 前治療歴
- 投与薬物 (SOR、REG、LEN、RAM、AB、CAB)
- 投与開始時用量
- 最良抗腫瘍効果 (RECISTv1.1 および mRECIST による)
- 増悪の有無、増悪確認日
- 休薬、減量の有無、初回休薬あるいは減量日
- 初回休薬あるいは減量理由
- 治療中止理由
- 併用治療
- 後治療

2-2) 薬物療法開始時身体所見

- 体重・Performance status
- 脳症
- 腹水

2-3) 薬物療法開始時臨床検査

- 血液検査

総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間 (%、INR)、血小板数、AFP、AFP L3 分画

- 画像検査

主腫瘍最大径 (肝内)、腫瘍数 (肝内)、画像診断における門脈侵襲・肝静脈侵襲・胆管侵襲、腫瘍破裂、肝外転移 (EHS)

(倫理面への配慮)

本研究は、侵襲・介入を伴わない、臨床情報を

用いた後ろ向き研究である。被験者から個別に同意を受けることは施設数・症例数の規模が大きく困難であるため、研究に関する事項を被験者に公開し、当該データを研究に使用すること等について被験者が拒否できる機会を保障することで同意に代えた。研究に関する事項の公開は、ホームページでの情報公開によって行い、研究責任者が問い合わせに対応した。

入力分担者は、NCD 上に構築されたプラットフォームに UMIN ID と INDICE PW を用いてログインした。適格性基準を満たした患者の診療記録から、研究で収集する情報の入力を行った。その際、カルテ ID との規則性を有さない方法にて匿名化コードが自動作成されるため、データベースには、個人を識別できる情報は一切登録されていない。

C. 研究結果

1. 登録症例数

参加 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、SOR1,876 症例、LEN2,286 症例、AB650 症例であった。一次と二次治療の症例数を表 1、三、四、五次治療の症例数を表 2 に示す。各治療対象の患者背景を表 3、経時的な一次治療導入薬剤の経時的な変化を図 1a に示す。

表 1 一次および二次治療の症例数

一次治療					
SOR		LEN		AB	
1,876		2,286		650	
二次治療					
LEN	236	SOR	409	SOR	15
AB	24	AB	297	LEN	149
REG	230	REG	22	REG	3
RAM	10	RAM	118	RAM	10
CAB	2	CAB	18	CAB	4

表 2 二、三次治療の症例数

	二次治療	三次治療
SOR	433	75
LEN	395	163
AB	321	104
REG	255	140
RAM	139	88
CAB	24	57

表3 一次治療時患者背景

	SOR (N=1,876)	LEN (N=2,286)	ATZ+BEV (N=650)
年齢中央値 (IQR)-歳	72 (65-78)	74 (68-79)	74 (69-80)
男性 (%)	1506 (80)	1808 (79)	509 (78)
Child-Pugh 分類(%) A/B/C	1255(73)/445(26)/24(1)	1716(81)/392(18)/23(1)	511(83)/101(16)/4(1)
Modified ALBI (%) 1/2a/2b/3	560(30)/472(25)/727(39) /104(6)	788(35)/599(26)/805(36) /74(3)	226(35)/180(28)/219(34) /20(3)
AFP \geq 400(%)	654 (36)	637 (29)	176 (28)
PIVKA-II \geq 400 (%)	913 (52)	1015 (47)	298 (48)
AFP-L3 \geq 15% (%)	555 (64)	1558 (71)	443 (72)
肝外転移、脈管侵襲なし (%)	745 (44)	606 (60)	172 (61)
脈管侵襲あり(%)	407 (24)	404 (19)	150 (25)
肝外転移あり (%)	821 (45)	703 (31)	192 (30)
前治療歴あり (%)	1654 (88)	1869 (82)	460 (71)

2. 一次治療の前治療・併用治療・後治療

薬物治療中に施行された他の治療を併用治療、薬物治療終了後、次の薬物療法が行われる前に施行された治療を後治療として、薬剤毎の治療を集計し、表に示す。

		有	開腹肝 切除	腹腔鏡 補助下 肝切除	腹腔鏡 下肝切 除	ラジオ 波	マイク 口波	肝動脈 塞栓術	放射線 療法	動注化 学療法
		SOR (N=1876)	前治療 (%)	1654 88%	620 33%	26 1%	72 4%	406 22%	15 1%	1129 60%
	併用治療 (%)	384 20%	5 0%	0 0%	0 0%	30 2%	3 0%	209 11%	95 5%	94 5%
	後治療	502	6	1	2	24	3	220	82	132

	(%)	27%	0%	0%	0%	1%	0%	12%	4%	7%
LEN (N=2286)	前治療	1869	668	48	138	541	58	1258	131	288
	(%)	82%	29%	2%	6%	24%	3%	55%	6%	13%
	併用治療	414	20	0	3	28	5	260	86	67
	(%)	18%	1%	0%	0%	1%	0%	11%	4%	3%
	後治療	521	36	1	2	28	12	241	43	83
(%)	23%	2%	0%	0%	1%	1%	11%	2%	4%	
AB (N=650)	前治療	460	155	10	44	178	27	270	45	42
	(%)	71%	24%	2%	7%	27%	4%	42%	7%	6%
	併用治療	49	3	0	0	8	2	21	16	2
	(%)	8%	0%	0%	0%	1%	0%	3%	2%	0%
	後治療	106	11	0	2	10	2	33	8	17
(%)	16%	2%	0%	0%	2%	0%	5%	1%	3%	

3. 二次および三次治療の併用治療・後治療

二次および三次治療の併用治療・後治療に関して、薬剤毎の治療を集計し、表に示す。

		有	開腹肝切	腹腔鏡補	腹腔鏡下	ラジオ波	マイクロ波	肝動脈塞	放射線療	動注化学療法
			除	助下肝切除	肝切除			栓術		
二次 SOR (N=433)	併用治療	36	0	0	0	0	0	18	12	6
	(%)	8%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	3%	1%
	後治療	89	0	0	0	1	0	35	10	20
(%)	21%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	2%	5%	
二次 LEN (N=395)	併用治療	57	1	0	0	5	0	39	9	11
	(%)	14%	0%	0%	0%	1%	0%	10%	2%	3%
	後治療	76	1	0	0	3	1	27	13	17
(%)	19%	0%	0%	0%	1%	0%	7%	3%	4%	
二次 AB (N=321)	併用治療	19	0	0	0	5	1	10	6	1
	(%)	6%	0%	0%	0%	2%	0%	3%	2%	0%
	後治療	49	2	0	0	4	1	16	9	12
(%)	15%	1%	0%	0%	1%	0%	5%	3%	4%	
二次 REG (N=255)	併用治療	29	0	0	1	2	0	13	12	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	1%	0%	5%	5%	1%
	後治療	50	1	0	0	2	0	18	17	7
(%)	20%	0%	0%	0%	1%	0%	7%	7%	3%	
二次 RAM (N=139)	併用治療	4	0	0	0	0	0	1	4	0
	(%)	3%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	3%	0%
	後治療	21	0	0	1	0	0	13	3	5
(%)	15%	0%	0%	1%	0%	0%	9%	2%	4%	

二次 CAB (N=24)	併用治療	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(%)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	後治療	4	0	0	0	0	0	2	0	1
	(%)	17%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	0%	4%
三次 SOR (N=75)	併用治療	7	0	0	0	0	0	2	3	1
	(%)	9%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	4%	1%
	後治療	8	0	0	0	0	0	2	1	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	1%	3%
三次 LEN (N=163)	併用治療	28	0	0	0	2	0	13	8	11
	(%)	17%	0%	0%	0%	1%	0%	8%	5%	7%
	後治療	25	1	0	0	0	0	6	8	6
	(%)	15%	1%	0%	0%	0%	0%	4%	5%	4%
三次 AB (N=104)	併用治療	6	0	0	0	1	0	5	1	0
	(%)	6%	0%	0%	0%	1%	0%	5%	1%	0%
	後治療	12	0	0	0	1	0	6	1	4
	(%)	12%	0%	0%	0%	1%	0%	6%	1%	4%
三次 REG (N=140)	併用治療	4	0	0	0	0	0	3	0	0
	(%)	3%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%
	後治療	25	1	0	0	0	1	9	3	4
	(%)	18%	1%	0%	0%	0%	1%	6%	2%	3%
三次 RAM (N=88)	併用治療	8	0	0	0	1	0	5	2	0
	(%)	9%	0%	0%	0%	1%	0%	6%	2%	0%
	後治療	10	0	0	0	0	0	4	4	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	5%	2%
三次 CAB (N=57)	併用治療	4	0	0	0	0	0	0	2	0
	(%)	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%
	後治療	7	0	0	0	0	0	5	0	1
	(%)	12%	0%	0%	0%	0%	0%	9%	0%	2%

D. 考察

1. 登録症例数

4,825 例の薬物療法データが収集されている。過去の報告と比較しても類をみない多数の症例が登録されている。SOR、LEN、AB の患者背景では、年齢中央値が 72、74 歳、性別では男性の比率が 80、79、78% とほぼ同様であった。一方で、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。

2. 一次治療の前治療・併用治療・後治療

前治療に関しては、SOR で 88%、LEN で 82%、AB では 71% と低下していた。肝動脈塞栓術が SOR 60%、LEN 55%、AB 42%、動注化学療法が SOR 18%、LEN 13%、AB 6% となっており、肝動脈塞栓術や動注化学療法が用いられていた症例で初回治療から薬物療法が導入される症例の割合が増加していることが示唆された。SOR、LEN いずれも併用治療・後治療が 20%

程度で施行されており、10%前後が肝動脈塞栓術となっていた。ABでは、治療開始時期が最近であることも関連している可能性があるが、肝動脈塞栓術を中心とした併用治療・後治療の施行機会が減少していることが示唆された。

3. 二次および三次治療の併用治療・後治療
二次治療では、併用治療が0-14%、後治療が15-21%で施行され、肝動脈塞栓術を中心に放射線治療、肝動注療法が施行されていた。三次治療も同様の傾向であり、併用療法で3-17%、後治療で11-18%に施行されていた。切除や穿刺焼灼療法はごく限られた症例のみに施行されていた。

E. 結論

2015年4月から2023年1月までの期間に全国194施設で薬物療法が開始された4,825症例、7,310治療ラインの肝癌薬物療法の臨床情報が登録された。初回治療として薬物療法が施行されている症例は、20-30%であり、多くの症例では各種治療が行われた後の再発に対して薬物療法が導入されるという肝細胞癌治療の特徴を表していた。また薬物療法導入後も10-20%程度で肝動脈塞栓術を中心とした局所治療が併用あるいは後治療として施行されており、各種治療を組み合わせる肝細胞癌のリアルワールドでの治療状況を反映していた。一方で、切除や穿刺焼灼療法は限られた症例のみで施行されていた。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Tadatashi 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. Nakayama T, Ito K, Inagaki F, Kobayashi M, Tanabe A, Mihara F, Takemura N, Kokudo N. Repeat hepatectomy for massive liver metastases from pheochromocytoma: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2023 Mar 21. doi: 10.1007/s12328-023-01784-z. Epub ahead of print. PMID: 36943552.
3. Yin KL, Li M, Song PP, Duan YX, Ye WT, Tang W, Kokudo N, Gao Q, Liao R. Unraveling the Emerging Niche Role of Hepatic Stellate Cell-derived Exosomes in Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Apr 28;11(2):441-451. doi: 10.14218/JCTH.2022.00326. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36643031; PMCID: PMC9817040.
4. Ichida A, Kokudo T, Shimada S, Hatano E, Kubo S, Kato Y, Ishikawa Y, Mori A, Baba H, Matsuyama Y, Endo I, Yamaue H, Yamamoto M, Kokudo N, Hasegawa K. Liver resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava or Right Atrium: A Large-scale Multicenter Survey Conducted in Japan. *Ann Surg*. 2023 Jan 2. doi: 10.1097/SLA.0000000000005789. Epub ahead of print. PMID: 36591790.
5. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Oncological benefit of anatomic resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2022 Dec 7. doi: 10.1007/s00595-022-02616-2. Epub ahead of print. PMID: 36478034.

6. Ishizawa T, McCulloch P, Stassen L, van den Bos J, Regimbeau JM, Dembinski J, Schneider-Koriath S, Boni L, Aoki T, Nishino H, Hasegawa K, Sekine Y, Chen- Yoshikawa T, Yeung T, Berber E, Kahramangil B, Bouvet M, Diana M, Kokudo N, Dip F, White K, Rosenthal RJ. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2022 Nov 4;4(1):e000156. doi: 10.1136/bmjst-2022-000156. PMID: 36353184; PMCID: PMC9639126.
7. Sugita A, Inagaki FF, Takemura N, Nakamura M, Ito K, Mihara F, Yamamoto K, Morioka S, Kokudo N. Liver resection in a patient with persistent positive PCR test for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report. *Surg Case Rep*. 2022 Oct 20;8(1):200. doi: 10.1186/s40792-022-01553-z. PMID: 36264514; PMCID: PMC9583064.
8. Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N, Hasegawa K. Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats. *Surg Today*. 2023 Apr;53(4):513-521. doi: 10.1007/s00595-022-02588-3. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36255498.
9. Makino Y, Hikita H, Kato S, Sugiyama M, Shigekawa M, Sakamoto T, Sasaki Y, Murai K, Sakane S, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Eguchi H, Takemura N, Kokudo N, Yokoi H, Mukoyama M, Tatsumi T, Takehara T. STAT3 is Activated by CTGF-mediated Tumor-stroma Cross Talk to Promote HCC Progression. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(1):99-119. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.006. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36210625; PMCID: PMC9672888.
10. Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M. Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey. *Hepatol Res*. 2023 Feb;53(2):127-134. doi: 10.1111/hepr.13844. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36181504.
11. Norimatsu Y, Ito K, Takemura N, Inagaki F, Mihara F, Kokudo N. Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Predicts Postoperative Major Complications After Hepato-Pancreato Biliary Surgery in the Elderly. *World J Surg*. 2022 Nov;46(11):2788-2796. doi: 10.1007/s00268-022-06716-5. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066664.
12. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, Drebin JA, Hasegawa K, Jarnagin WR, Kemeny NE, Kingham TP, Groot Koerkamp B, Kokudo N, Matsuyama Y, Portier G, Saltz LB, Soares KC, Wei AC, Gonen M, D'Angelica MI. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-
13. analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1332-1342. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00506-X. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058227.
14. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y. Final Results of TACTICS:

- A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2022 Feb 10;11(4):354-367. doi: 10.1159/000522547. PMID: 35978604; PMCID: PMC9294961.
15. 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*. 2021 Dec 29;11(3):209-218. doi: 10.1159/000521665. PMID: 35949295; PMCID: PMC9218617.
 16. Görgec B, Cacciaguerra AB, Pawlik TM, Aldrighetti LA, Alseidi AA, Cillo U, Kokudo N, Geller DA, Wakabayashi G, Asbun HJ, Besselink MG, Cherqui D, Cheung TT, Clavien PA, Conrad C, D'Hondt M, Dagher I, Derveniz C, Devar J, Dixon E, Edwin B, Efanov M, Ettore GM, Ferrero A, Fondevilla C, Fuks D, Giuliante F, Han HS, Honda G, Imventarza O, Kooby DA, Lodge P, Lopez-Ben S, Machado MA, Marques HP, O'Rourke N, Pekolj J, Pinna AD, Portolani N, Primrose J, Rotellar F, Ruzzenente A, Schadde E, Siriwardena AK, Smadi S, Soubrane O, Tanabe KK, The CSC, Torzilli G, Van Gulik TM, Vivarelli M, Wigmore SJ, Abu Hilal M. An International Expert Delphi Consensus on Defining Textbook Outcome in Liver Surgery (TOLS). *Ann Surg*. 2022 Aug 10;277(5):821–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000005668. Epub ahead of print. PMID: 35946822; PMCID: PMC10082050.
 17. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery*. 2022 Oct;172(4):1174-1178. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.019. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934549.
 18. Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, Muto K, Shimizu J, Soeda E, Kawagishi N, Marubashi S, Mizuta K, Kaido T, Taketomi A, Ohdan H, Uemoto S, Kokudo N. Long- term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey. *Liver Transpl*. 2022 Nov;28(11):1800-1803. doi: 10.1002/lt.26518. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35652234.
 19. Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Katagiri S, Nakayama H, Suzuki S, Watanabe M, Ariizumi S, Unno M, Tanabe M, Nagano H, Kokudo N, Hirano S, Nakamura M, Shirabe K, Suzuki Y, Yoshida M, Takada Y, Nakagohri T, Horiguchi A, Ohdan H, Eguchi S, Ohtsuka M, Sho M, Rikiyama T, Hatano E, Taketomi A, Fujii T, Yamaue H, Miyazaki M, Yamamoto M, Takada T, Endo I. A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023 Jan;30(1):60-71. doi: 10.1002/jhbp.1186. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35611453.
 20. Komoto I, Kokudo N, Aoki T, Morizane C, Ito T, Hashimoto T, Kimura W, Inoue N, Hasegawa K, Kondo S, Ueno H, Igarashi H, Oono T, Makuuchi M, Takamoto T, Hirai I, Takeshita A, Imamura M. Phase I/II study of streptozocin monotherapy in Japanese patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Jul 8;52(7):716-724. doi: 10.1093/jjco/hyac048. Erratum in: *Jpn J*

- Clin Oncol. 2022 Nov 3;52(11):1358. PMID: 35411926; PMCID: PMC9264336.
21. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Correction to: Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. J Gastroenterol. 2022 Jun;57(6):453-454. doi: 10.1007/s00535-022-01867-7. Erratum for: J Gastroenterol. 2018 Sep;53(9):1006-1034. PMID: 35294681; PMCID: PMC9132796.
 22. Takemura N, Saiura A, Ito H, Ito K, Inagaki F, Mihara F, Yagi S, Enomoto N, Nohara K, Inoue Y, Takahashi Y, Yamada K, Kokudo N. Proposal of new treatment algorithm for gastric cancer liver metastases: Up-front surgery or conversion surgery? Glob Health Med. 2022 Feb 28;4(1):57-60. doi: 10.35772/ghm.2021.01102. PMID: 35291203; PMCID: PMC8884038.
 23. Watanabe G, Mise Y, Oba M, Saiura A, Inoue Y, Takahashi Y, Kishi Y, Suyama K, Takayama T, Noie T, Nishioka Y, Akamatsu N, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. A multicenter phase II trial evaluating the efficacy of bevacizumab plus mFOLFOX6 for R0 surgical resection in advanced colorectal liver metastases harboring mutant-type KRAS: NEXTO-mt trial. HPB (Oxford). 2022 Aug;24(8):1245-1251. doi: 10.1016/j.hpb.2022.08.002.
- 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、国土典宏 肝臓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（2022年1月8日、福岡）
2. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、国土典宏 肝臓データベース（全国原発性肝臓追跡調査）の現状と利活用における課題 第58回日本肝臓研究会（2022年5月12日、横浜）
 3. 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 Real World Data of Systemic therapy for Hepatocellular Carcinoma in Japan: HERITAGE. 米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム（2023年1月20日、サンフランシスコ）
- 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

2. 学会発表

1. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、飯島尋子、