

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

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 准教授
（研究協力者）

中塚 拓馬 東京大学医学部附属病院消化器内科 助教

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）

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がん・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて2022年7月より新たな患者登録を開始した。2023年1月末までに初回治療情報6,321件、入院情報14,369件を新規に収集し、累計初回治療情報34,709人、入院情報65,707件分の臨床情報を収集している。症例の蓄積により初発および再発時の治療内容の変遷についての解析が可能となった。肝細胞癌については、初回治療時には肝切除が多く選択される一方で、再発時には低侵襲であるアブレーションが広く行われていた。また、再発を繰り返した症例において、全身療法が多く選択されていた。肝硬変治療においては、特にボソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンが複数回入院の症例において広く投与されていた。

(2)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に登録したウイルス性肝炎を背景に持つ肝がん・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。

A 研究目的

(1)NCD のプラットフォーム上に構築した肝がん・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がん・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)肝がん・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。

同参加施設に対して、登録を依頼した。2023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。

（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)。

B 研究方法

(1) NCD のプラットフォーム上に構築した肝がん・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて、

C 研究結果

(1)2022年度の有効入力件数は、初回治療情報

6,321 件、入院情報 14,369 件であり、初年度（2018 年度）から計 5 期の累計で初回治療情報 34,709 人、入院情報 65,707 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。2018 年 4 月以降に診断された肝細胞癌（8,640 症例）および非代償性肝硬変（3,055 症例）について複数回治療に伴う治療内容の変遷を解析した。

肝切除またはアブレーションの主な適応となる BCLC 0/A の割合は 1 回目、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院でそれぞれ 42.4%、37.7%、25.2%、18.8%と減少したが、全身療法の主な適応である BCLC C はそれぞれ 15.5%、19.5%、24.6%、30.8%と増加した。肝切除の割合は、初回治療の 40.1%から減少し、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院ではそれぞれ 11.3%、4.0%、2.2%であった。一方、アブレーションの割合は、1 回目、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院でそれぞれ 19.3%、23.1%、18.8%、12.7%と複数回入院においても保たれていた。再発症例では全身療法が広く行われ、特に 4 回目以降の入院では 23.2%に達していた（図 1）。

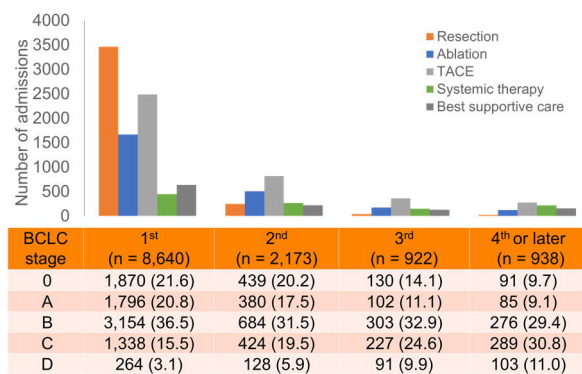


図 1. 肝細胞癌における複数回入院での治療選択の変遷

非代償性肝硬変患者では複数回入院において各治療の施行頻度が上昇していたが、特にの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、4 回目以降の入院においては 57.2%と半数を超える患者で投与されており、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と同等に普及していることが明らかとなった（図 2）。

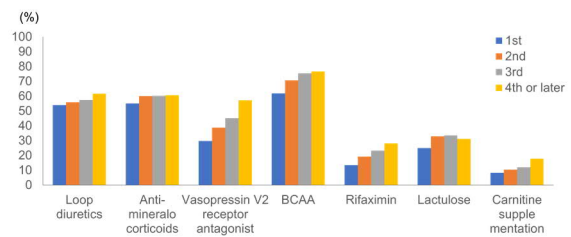


図 2. 非代償性肝硬変における複数回入院での治療選択の変遷

(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ため、2021 年度は月あたりの登録件数が 50 件程度から 100 件程度と増加していたが、2022 年度は月当たり 40 件程度の登録状況となっていた。内実は、臨床個人票の都道府県からの送付が遅延していることが原因と考えられる。

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、初発および再発症例の解析から 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。肝癌の再発症例および肝硬変の複数回入院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

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

G 研究発表

1.論文発表

1. 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. Current Status of Primary Liver Cancer and Decompensated Cirrhosis in Japan: Launch of a Nationwide Registry for Advanced Liver Diseases (Real). J Gastroenterol 2022;57(8): 587-97. Epub:2022/07/06 doi: 10.1007/s00535-022-01893-5

2.学会発表

1. 建石良介、工藤正俊、小池和彦. National Clinical Database を基盤とした肝臓・非代償性肝硬変レジストリ 第58回日本肝臓学会総会 (2022/6/3、横浜)
2. 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. Transition of Treatment Selection for Primary Liver Cancer and Decompensated Cirrhosis in Multiple Admissions: Analysis of a Nationwide Registry for Advanced Liver Diseases (REAL) American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting 2022/11/7 Washington DC

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)