

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）

総合研究報告書

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

(1) National Clinical Database(NCD)のプラットフォーム上に肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリを構築し、2019年1月より患者登録を開始した。2023年1月末までに累計初回治療情報34,709人、入院情報65,707件分の臨床情報を収集した。肝癌・肝硬変の初発および再発時の治療内容の変遷についての解析を行った。(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肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリを構築し、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。(3)登録されたデータを解析し、新たなエビデンスを構築することによって、肝がん・重度肝硬変のガイドラインを改良(改訂)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。2023年1月に一旦登録サイトを閉じ、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)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。2021年度には、入院毎の治療法選択について検討を行い、BCLC分類 0/A で再発例を含む場合は、切除よりもアブレーションが選択される場合が多いことを報告した。また、肝硬変では、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ることを報告した。

(2)2021年4月より対象となる「高額療養費算基準額を超えた月」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年度より登録件数が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。

(3)開発したガイドラインシステムを用いて、「肝臓診療ガイドライン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

肝臓・非代償性肝硬変患者レジストリは良好に機能しており、肝臓・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。肝臓においては、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

肝臓・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。肝臓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。

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）
総合研究報告書（分担研究）

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

肝硬変・肝細胞がん症例の臨床的課題について検討し、問題点について検討した。

また、重度肝硬変・肝がんに対する医療費助成の利用状況の調査と、利用するための対策について検討した。

- (1) TACE の適応と薬物療法に移行するめやすを解析し、BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A で初回 TACE によって治療した例においては、up-to-7 基準逸脱あるいは ALBI grade 2 点のいずれかである場合には、Child-Pugh B に肝予備能が低下しやすいため、分子標的治療薬への移行を考慮すべきである。
- (2) 進行肝細胞癌に対して、レンバチニブ内服で治療する場合には、予定投与量の 70% 以上の実際の内服量を確保することによって、画像診断で評価した治療反応性が高く、全生存率が高いことが示された。
- (3) 切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療は、一次治療として有効性が高く、実臨床では未知の有害事象はみられていない。二次治療よりも一次治療での有効性が高かった。さらに、アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法は、切除不能肝細胞癌の治療として有用であり、治療中に筋肉量をたもつことが治療効果の改善に重要であることが示された。

考藤達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長

本邦における肝がん死亡者数は減少傾向にあるが、肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、代償性肝硬変から非代償性肝硬変に移行すると、抗ウイルス治療などの原因療法による改善は困難となる場合が多く、肝硬変自体を回復させる抗肝線維化治療薬も、現時点では実臨床では使用できない。非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療も新薬が開発され患者 QOL は改善しているが、頻回の入院治療が必要である。2018 年 12 月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。利用患者数の増加を目指して、2021 年度から対象

患者の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が3月以上とされた。

本分担研究では、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及を目的として、全国肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）、都道府県肝炎政策担当者、厚生労働省肝炎対策推進室（以下、肝炎室）と肝炎情報センターが開催する全国地域ブロック戦略会議（ハイブリッド開催）、肝炎情報センターが主催する拠点病院間連絡協議会（ハイブリッド開催）、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会（ハイブリッド開催）での制度説明と意見交換を通して、拠点病院、都道府県担当部署における効率的な制度運用方法の提案を行った。また肝炎ナビゲーションシステム（以下、肝ナビ）を用いて、同制度の指定医療機関情報を公開し、利便性の向上を図った。今後も引き続き、制度の浸透度や指定要件の効果検証を、拠点病院を対象とした肝炎医療指標調査、都道府県における同制度利用者数調査、肝ナビの利用状況調査結果、同事業実態調査などを基に実施する予定である。

A 研究目的

肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療においても、寛解・再発を繰り返すために頻回の入院治療が必要である。2018年12月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）（以下、肝がん肝硬変事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。令和3年度から対象患者の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が3月以上とされた。

本分担研究では肝がん肝硬変事業の制度運用に際して、担当機関（同事業指定医療機関、都道府県肝炎政策担当部署）における問題点・課題を明らかにし、制度運用の効率化を図ることを目的とした。

B 研究方法

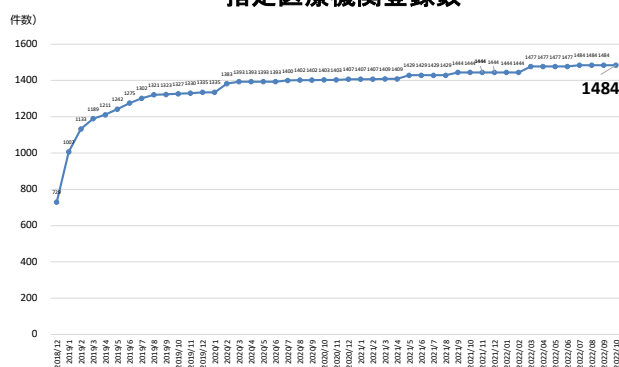
（倫理面への配慮）

本分担研究は、事業調査によって収集されたデータに基づく解析研究であり、個人情報を取り扱うことはない。したがって厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）を遵守すべき研究には該当しない。

C 研究結果



肝炎医療ナビゲーションシステム
肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の
指定医療機関登録数



2018年～2022年、それぞれ9～10月に全国6箇所で開催された肝炎対策地域ブロック会議をハイブリッド形式で行い、拠点病院担当者、都道府県担当者へ同制度の説明を行った。また、2021年度から指定要件が緩和され、それに伴う事務手続き上の改善点について意見を収集した。同制度は対象患者の選定条件（所得制限、高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために利用しにくい状況が懸念される。制度利用者が増加している自治体・拠点病院からの運用好事例を共有したりすることで、制度理解が深まった。拠点病院連絡協議会、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会、情報発信力強化会議においても、同制度利用増加を目指して、事業説明と指定要件緩和後の変化について意見収集を行った。全国肝疾患診療連携拠点病院を対象とした肝炎医療指標調査の中で、本制度の説明状況を経年的に調査・解析した。新型コロナウイルス感染症パンデミック前（令和元年度）に比べてパンデミック期（2021年度）には、説明回数が増加しており、拠点病院には制度理解と説明は浸透しつつあることが示された。また、肝ナビに都道府県による同事業指定医療機関の情報を更新した。2022年11月末現在、全都道府県から指定医療機関1,484施設の情報を掲載しており、対象患者の利便性の向上に貢献した。

D 考察

2018年12月から再発治療を繰り返す肝がん・重度肝硬変患者の経済的補助のために、肝がん肝硬変事業が開始されたが、複雑な制度設計のために患者が利用しにくい状況が懸念されている。令和3年度から指定要件が緩和され、それに伴い受給患者数の増加が見込まれる。拠点病院には同制度は浸透しつつあるが、一般国民にも同制度の存在を周知・広報すること、指定医療機関担当者、都道府県事業担当者が同制度を十分理解すること、肝ナビ等で指定医療機関情報を提供することが、更に利用者数を増やし利便性を高めるためには重要であることが明らかとなった。

E 結論

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の利用者数の増加を目指して、関連機関担当者に効率的な運用方法を提案し、肝ナビによる同事業の指定医療機関情報を提供した。

A. 研究目的

肝臓に対する複合免疫療法の効果と安全性を検証すること。特に各国の研究状況と成績における実態調査を行う事。

B. 研究方法

肝臓に対する各種国際学会に出席し発表を行うとともに、海外のデータについても日本との成績と比較検討する。

C. 研究結果

日本の肝臓における複合免疫療法が海外とはアプローチ方法が異なり、最も優れる事が判明した。

D. 考察

今後日本において、肝臓の治療を効率的に進めるには高額な複合免疫療法の経済的サポートが重要と考えられた。

E. 結論

日本の肝臓の治療、特に複合免疫療法による治療成績は海外より優れていると考えられた。これに対して、極めて高額な医療費をサポートする仕組みは極めて重要であると考えられた。

久保正二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 准教授
(研究協力者)

竹村茂一 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

田中肖吾 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

新川寛二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

木下正彦 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

高齢肝細胞癌（肝臓）患者では術後合併症発症率が高く、他疾患による死亡がみられ、肝臓のみならず他疾患に関しても嚴重な経過観察が必要である。開腹下肝切除に比較して、腹腔鏡下肝切除術は術後合併症や術後せん妄が少なく、在院日数が短く、術後成績も劣らないため、高齢肝臓患者に対して有効な治療法と考えられる。また、高齢肝臓患者に対する肝切除後の経過、特にリハビリ目的の転院や要介護状態への移行など非自立に陥る要因と腹腔鏡下肝切除の意義について検討した。その結果、腹腔鏡下肝切除後、非自立に陥る要因は、76歳以上、フレイル状態およ

び開腹肝切除であった。高齢肝癌患者に対する腹腔鏡下肝切除は術後合併症率や非自立に陥る患者数を低下させ、患者のみならず家族の負担軽減、リハビリ目的の転院患者数の減少につながり、医療経済的にも有用であることが明らかとなった。

再発肝癌に対する腹腔鏡下肝切除の難易度に関連する因子の検討から、前回開腹下肝切除、2回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score (4点以上) の5因子が難易度に関連すると考えられた。難易度関連因子が0から3因子合致の低・中難度群において、腹腔鏡肝切除例と開腹肝切除例を比較した結果、低・中難度群では腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられる。

C型肝炎(HCV)関連肝癌切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤(DAA)療法の意義を検討した結果、術前DAA群の術後無再発生存率は、術後DAA群および対照群のそれらに比較して高値であった。また、術前DAAおよび術後DAA群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。肝切除後DAA療法は肝癌再発を抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持できることによって長期生存に寄与した。また、HCV消失後(SVR)後の肝癌切除例においては、肥満が肝癌再発危険因子であった。

アルコール性肝疾患併存肝癌切除例において飲酒群と術後断酒群の術後無再発生存率に差はみられなかったが、術後断酒群の術後累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善すると考えられる。

多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発(術後1年以内)を予測するノモグラムを作成した。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs \leq 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance indexは0.75であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance indexは0.67であった。calibrationによる肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。肝癌切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムは、肝癌に対する治療戦略確立のために有用と考えられる。

A 研究目的

研究1：高齢肝癌患者に対する肝切除術の術後短期および長期成績について検討した。

研究2：HCV-SVR肝癌切除例において、メタボリック因子と術後再発の関連について検討した。

研究3：フレイルの観点から、65歳以上の肝癌切除術後合併症などの短期成績、特にリハビリ目的の転院や要介護状態への移行など非自立に陥る要因について検討した。

研究4：高齢肝癌患者において、開腹および腹腔鏡下肝切除の術後経過を比較し、腹腔鏡下肝切除の意義を検討した。

研究5：腹腔鏡下再肝切除の難易度に関連する因子の解析から、難易度分類を策定し、その難易度分類を踏まえた腹腔鏡下再肝切除の適応を検討した。

研究6：HCV関連肝癌切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤(DAA)療法の意義を検討した。

研究7：アルコール性肝疾患併存肝癌に対する肝切除術後断酒の意義を検討した。

研究8：肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。

B 研究方法

研究 1：対象は、2000 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に初回肝切除術を行った 715 例で、年齢により ≥ 80 歳 (n=40 例)、70-79 歳 (n=309 例)、60-69 歳 (n=256 例) ≤ 59 歳 (n=110 例) の 4 群に分け検討した。次いで、2010 年 4 月から 2017 年 4 月の期間に 80 歳以上に対して肝切除術施行 25 例（腹腔鏡群は 8 例、開腹群は 17 例）を対象とし、2 群間の臨床像および術後短期および長期成績について検討した。

研究 2：1994 年 1 月から 2016 年 6 月の期間のミラノ基準内 SVR 後肝癌 59 例を非肥満群 (n=18) と肥満群 (n=41) に分類し、術後再発について比較検討した。

研究 3：関西地区における大学病院での多施設共同研究として、65 歳以上の肝切除患者 232 例をまず対象に検討を行い、次いで同様の 115 例を validation cohort 研究を行った。術後経過を検討し、特にリハビリ目的の転院や要介護状態への移行など非自立に陥る要因を検討した。なお、フレイルは厚生労働省の基本チェックリストを用いて評価し、8 点以上をフレイル状態と判定した。

研究 4：75 歳以上高齢者において、開腹および腹腔鏡下肝切除術後経過を、propensity score matching を用いて背景因子を統一した後、それぞれ 155 例の群で比較し

研究 5：肝切除既往を有する再発肝癌に対して腹腔鏡下再肝切除（部分切除のみで、尾状葉手術を除く）を行った 72 例を対象に、難易度関連因子として、前回肝切除アプローチ法（開腹あるいは腹腔鏡）、肝切除既往（1 回あるいは 2 回以上）、前回胆嚢摘出術の有無、前回肝切除範囲（区域切除未満あるいは以上）、近接腫瘍（前回切除部と同一、隣接亜区域の腫瘍あるいはそれ以外）、術前内科治療（TACE、RFA など）の有無、Difficulty Score（4 点未満あるいは以上）とした。これらの因子と長時間手術や高度癒着の関係について、単変量および多変量解析を行い、難易度関連因子を決定した。次いで、その因子合致数別に難易度を分類（低、中、高）し、それぞれの分類別に手術時間、肝切除開始までの時間、出血量、術後合併症（C-D grade IIIa 以上）、術後在院日数からその妥当性を検証した。2010 年から 2019 年までの期間に、肝切除既往を有する再発肝癌に対して再肝切除を行った 244 例のうち、他臓器合併切除、尾状葉を除いた単発部分切除症例は 160 例で、このうち 101 例が腹腔鏡下再肝切除、59 例が開腹下再肝切除を受けていた。これら症例を 0 から 3 因子合致の低・中難度群と 4 あるいは 5 項目合致の高難度群に分類し、それぞれの難度群において、腹腔鏡下再肝切除例と開腹下再肝切除例の手術時間、肝切除開始までの時間、出血量、conversion、術後合併症、術後在院日数を比較し、その結果から腹腔鏡下再肝切除の適応を検討した。

研究 6：HCV 関連肝癌切除例のうち、DAA-SVR 後肝癌と診断された 23 例を術前 DAA 群、肝癌切除後 DAA を投与し SVR となった 20 例を術後 DAA 群、DAA 療法非施行の 10 例を対照群とした。これら 3 群における肝機能の推移、術後無再発生存率、再発危険因子、術後累積生存率および予後不良因子を比較し、DAA 療法の意義を検討した。

研究 7：アルコール性肝疾患併存肝癌切除後成績に及ぼす術後断酒の意義を検討した。対象はアルコール性肝疾患を背景とした肝癌に対して根治切除可能であった初回肝切除 92 例、アルコール性肝疾患の診断基準は①HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性、②非ウイルス性慢性肝疾患の診断がない、および③1 日あたりアルコール摂取量 60g 以上とした。また、術後 1 ヶ月あたり 1 日未満かつアルコール摂取量 20g 未満の場合、術後断酒と定義したところ、飲酒群は 36 例および術後断酒群は 56 例であった。それら 2 群の術後無再発および累積生存率、死因および再発部位と肝内再発時の初回治療を比較し、術後断酒の意義を検討した。

研究 8：1990 年 6 月～2018 年 12 月に当科で根治切除可能であった初回肝切除 1206 例を対象とした。赤池情報量基準を用いた多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発（術後 1 年以内）を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの予測性能は concordance index で評価し、さらに bootstrapping 法を用いた calibration によりノモグラムの予測値と実測値を比較した。検討項目は年齢、性別、Child-Pugh class、ALT 値、 α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断静脈侵襲、画像診断門脈侵襲、画像診断腫瘍辺縁不整、切離面腫瘍露出、出血量、肝硬変とした。

なお、これらの研究は大阪市立大学（現大阪公立大学）倫理委員会の承認を得て実施された。

C 研究結果

研究 1：若年者に比較して、高齢肝癌患者に対する肝切除術は合併症発生率が高かった。術中出血量の減少や腹腔鏡下手術が合併症発生率の改善に有効である可能性が示唆された。若年者に比較して、高齢者では他疾患での死亡が多かった。80 歳以上の肝癌に対する肝切除術施行での術中出血量の中央値は、腹腔鏡群で 100ml、開腹群で 170ml であり有意差は認められなかった。Clavian-Dindo 分類 IIIa 以上の合併症を開腹群で 3 例に認められた。また術後せん妄も開腹群で 2 例に認められたが、薬物治療により改善した。いずれも群間で有意差は認められなかった。在院死亡は認められなかった。在院日数中央値は腹腔鏡群で 8 日、開腹群で 12 日であり、腹腔鏡群が有意に短かった。無再発生存率や累積生存率は両群で有意差は認められなかった。以上より、80 歳以上の肝癌患者に対する腹腔鏡下肝切除術は在院日数の短縮に寄与し、成績も良好であった。

研究 2：SVR 後肝癌切除例において、肥満 ($p=0.021$) と非系統的肝切除術が有意な再発危険因子であった。

研究 3：肝癌切除後、非自立に陥る要因は、76 歳以上、フレイル状態および開腹肝切除であった。この 3 つの要因が重なるほど術後非自立に陥る確率が高く、これらは validation cohort 研究でも確認された。

研究 4：開腹肝切除に比較し、腹腔鏡下肝切除では手術時間が長かったものの、出血量、術後合併症、特に呼吸器および心血管系合併症の頻度が低かった。また、術後在院日数が短く、リハビリ目的の転院患者数が少なかった。

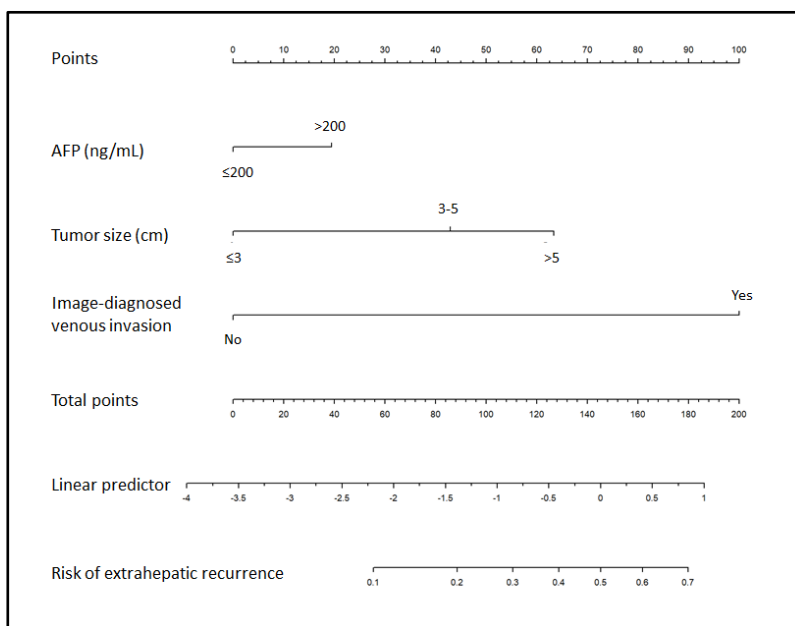
研究 5：単変量解析において、長時間手術に関連する因子は、前回アプローチ（開腹）、肝切除既往（2 回以上）、前回切除範囲（区域以上）、Difficulty score（4 点以上）であった。高度癒着に関連する因子は前回アプローチ（開腹）、近接腫瘍、Difficulty score（4 点以上）であった。多変量解析では、長時間手術に関連する因子は、肝切除既往（2 回以上）、前回切除範囲（区域以上）、Difficulty score（4 点以上）であった。高度癒着に関連する因子は前回アプローチ（開腹）、前回切除範囲（区域以上）、近接腫瘍、Difficulty score（4 点以上）であった。これらから、難易度関連因子は、前回開腹下肝切除、2 回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4 点以上）の 5 因子と考えられた。合致する難易度関連因子を 0 あるいは 1 の低難度群、2 あるいは 3 の中難度群、4 あるいは 5 の高難度群に分類すると、難易度が上昇するほど、手術時間と肝切除開始までの時間が長くなり、出血量が多くなった。また、術後合併症の頻度も上昇した。上記の難易度関連因子が 0 から 3 因子合致の低・中難度群において、腹腔鏡肝切除例と開腹肝切除例を比較すると、腹腔鏡例に比較し、開腹例では出血量が多く、術後合併症の頻度が高く、術後在院日数が長かった。一方、4 あるいは 5 因子の高難度群においては、開腹例

に比較し、腹腔鏡例では手術時間と肝切除開始までの時間が極めて長く、腹腔鏡 9 例中 2 例が開腹移行していた。なお、術後合併症の頻度と術後在院日数には差はみられなかった。

研究 6：術前 DAA 群でアルブミン値が高く、AST、ALT および APRI 値は低かった。また、術前 DAA 群で腫瘍径が小さかった。術後 DAA 群で、術 1 年後に AST、ALT および APRI が低下していた。一方、対照群では Child-Pugh 分類や ALBI grade が術後進行した症例がみられた。術前 DAA 群の術後無再発生存率群は、術後 DAA 群および対照群のそれらに比較して高値であった。なお、再発形式の差はみられなかった。多変量解析による再発危険因子は術後 DAA 群、対照群、UICC stage であった。術前 DAA および術後 DAA 群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。多変量解析により予後不良因子は術 1 年後 ALBI grade であった。死因をみると、対照群において肝不全による死亡例がみられた。肝切除後 DAA 療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持（術 1 年後 ALBI grade I）できることによって肝癌切除後長期生存に寄与した。

研究 7：飲酒群と術後断酒群の周術期成績に差はみられなかった。両群の無再発生存率に差はみられなかったが、術後断酒群の累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。単変量解析および多変量解析において、術後断酒が予後良好因子であった。飲酒群に比較し、術後断酒群では肝臓関連死（肝癌および肝硬変死）が少なかった。また、術後断酒群に比較し、飲酒群では Child-Pugh スコアの悪化（A から B）例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌切除後長期予後が改善すると考えられた。

研究 8：肝外再発は 95 例(7.9%)、早期肝内再発は 296 例(24.5%)に認められた。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3–5 cm, or >5 cm vs ≤ 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance index は 0.75 であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3–5 cm, or >5 cm vs ≤ 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance index は 0.67 であった。calibration による肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。



D 考察

高齢肝癌患者に対する肝切除術において腹腔鏡下手術が術中出血量の減少や術後合併症発生率の改善に有効であると考えられた。長期成績においては肝癌だけではなく他疾患に対する厳重な

経過観察も必要と考えられる。80歳以上の肝癌患者に対する腹腔鏡下肝切除術は、開腹下肝切除に比較して侵襲が少なく、術後せん妄発症が少なく、在院日数の短縮に寄与した。一方、両群の累積生存率や無再発生存率に差はみられないことから、腹腔鏡下肝切除は開腹下肝切除に比較して、高齢者にも有用であると考えられた。

高齢肝癌切除後、非自立に陥る要因は、76歳以上、フレイル状態および開腹肝切除であった。一方、高齢者における開腹肝切除と腹腔鏡下肝切除を比較すると、開腹肝切除に比較し、腹腔鏡下肝切除では、出血量、輸血の頻度、術後合併症、特に呼吸器および心血管系合併症の頻度が低く、術後在院日数が短く、リハビリ目的の転院患者数が少なかった。したがって、高齢肝癌患者の肝切除においては、術前にフレイル状態を把握、治療開始前から退院後の対策や腹腔鏡下肝切除による術後合併症率の低下や非自立に陥ることを防ぐなどの対策を講じる必要がある。また、これらによってリハビリ目的の転院患者数が減少し、その結果、医療経済的にも有用であることが明らかとなった。

術前評価可能である、前回開腹下肝切除、2回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score (4点以上) の5因子をもとにした3段階の難易度分類は、腹腔鏡下再肝切除の周術期成績を反映していた。複数のそれら因子を有するほど、手術難度の上昇が危惧され、特に4因子以上、合致する症例では手術難度が極めて高いと考えられた。また、低・中難度群においては開腹例に比較して腹腔鏡例の周術期成績は良好であったことから、低・中難度群においては、腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられる。一方、高難度群では腹腔鏡下再肝切除の有用性は乏しいと考えられた。

HCV関連肝癌切除例において、術後DAA療法は肝癌再発を抑制しなかったものの、術後の肝機能を改善あるいは保持(術1年後ALBI grade I)することにより、肝不全による死亡はみられず、術後累積生存率が向上した。したがって術後DAAは肝癌切除後成績を向上させると考えられる。また、SVR後肝癌切除例においては肥満が肝細胞癌再発危険因子であり、特に肥満例では再発に注意を要する。SVR後肝細胞癌切除例において、生活習慣病の改善が予後改善に寄与するか検討が必要である。

アルコール性肝疾患併存肝癌において、術後断酒によって術後無再発生存率に差はみられなかったものの、累積生存率は向上した。また、肝臓関連死(肝癌および肝硬変)が減少し、飲酒群ではChild-Pughスコアの悪化(AからB)例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善させる意義があると考えられた。

肝癌切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発したが、肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。したがって、本ノモグラムは、肝外再発と早期肝内再発を予測するだけでなく、適切な肝切除適応の選択や肝切除後の補助薬物療法の適応決定に有用であると考えられる。

E 結論

高齢肝癌患者においては術後合併症の発症率が高く、肝細胞癌のみならず他疾患に関しても嚴重な経過観察が必要である。開腹下肝切除に比較して、腹腔鏡下肝切除術は合併症や術後せん妄が少ない、在院日数が短く、術後成績も劣らなかつた。肝切除後、非自立に陥る要因は、76歳以上、フレイル状態および開腹肝切除であった。高齢者において、腹腔鏡下肝切除は術後合併症率や非自立に陥る患者数を低下させ、患者のみならず家族の負担軽減や、リハビリ目的の転院患者

数の減少につながり、医療経済的にも有用であることが明らかとなった。現時点においては、前回開腹下肝切除、2回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4点以上）の5因子のうち、0から3因子合致の低・中難度群が、腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられた。肝癌切除後DAA療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持（術1年後ALBI grade I）できることによって術後長期生存に寄与した。SVR後肝癌切除例において、肥満が肝細胞癌再発危険因子であった。アルコール性肝疾患併存肝癌切除例において、肝癌切除後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、癌術後長期予後を改善した。肝癌切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発したが、本ノモグラムは、肝癌に対する治療戦略確立のために有用と考えられた。

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。

平成30年度1月のリリース以降、より価値のある登録項目への修正、入力者側の負荷軽減や自施設でのプラットフォーム利用意欲向上につながる機能改善を継続的に実施することで、悉皆性の向上に努めた。また令和2年度以降は肝癌肝硬変の実態把握およびプラットフォームの疫学的有用性を検証すべく、実際の収集データを元に肝癌・肝硬変症例の背景肝疾患に応じた記述統計を行った。

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。肝癌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、(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・改善およびそのデータの解析を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、NCD 上に構築された肝癌・重度肝硬変に関するシステムに対して、入力が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。また令和 2 年度から 4 年度には毎年、登録された情報を用いて、入力状況の確認および肝癌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】

肝癌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、肝癌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

平成 30 年度 1 月のリリース以降機能改善を続け、現時点で当データプラットフォームは初回治療情報が 29,081 例、入院情報が 54,146 例、生存情報（対象数）が 25,000 例以上の規模まで拡充している。

機能改善は主に、レジストリ登録項目の修正・追加、登録者の負荷軽減を目的としたアップロード機能やコピー機能の拡充、自施設データダウンロード機能である。効率的なデータ収集とともに、各施設でのデータ利用をシステム改善により促進した。これら取り組みは、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 システムでのプラットフォーム構築という特性とかけ合わせ、高い悉皆性といった優位性が継続しやすい設計となっていると考えられる。

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。

また令和 2 年度以降は実際に収集データを活用し、肝臓・肝硬変症例の背景肝疾患に応じた記述統計を行うことで、肝臓肝硬変の実態把握およびプラットフォームの有用性の検証を行った。研究成果として、1 本の論文が査読付き国際英文誌にアクセプトされている。これまでに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作成・改修ならびに、NCD で収集された肝臓・肝硬変症例データによる肝臓肝硬変の実態把握およびデータプラットフォームの有用性の検証を行った。効率的で悉皆性の高いデータ基盤として継続的に成長しており、我が国における肝臓・肝硬変の治療の実態把握に貢献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。

長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授

- (1) 肝臓・非代償性肝硬変患者データベース構築にあたって、必要な項目の選定について討議すると共に自施設の症例登録を行った。
- (2) (全国肝臓追跡調査の結果および肝臓登録データの解析結果をベースとして、日本の肝臓に対する標準治療を推奨する趣旨で 2021 年に肝臓診療ガイドラインを策定した。
- (3) (肝切除術、TACE、アブレーションを受けた患者のデータを用いて、腫瘍径と腫瘍個数を用いた予後モデルを作成した。モデル結果は国際的な多施設コホートで外部検証を行い、新しい予後予測モデルは、肝細胞癌に対する切除および TACE 後の OS を予測する上で良好な結果を示した。
- (4) 初発の肝細胞癌治療後、再発に対して肝切除を受けた患者につき、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった。

江口 有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員

平成 30 年 12 月より我が国では新たに肝炎ウイルスによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業が創設されたが、対象患者の認定基準や医療費の支援が実施されるにあたり複数の要件が存在することから、実際の運用にあたっては人的資源や担当者の経験・知識等の多寡等の理由によって、都道府県ごとに受け入れ体制の整備にばらつきが生じる懸念があった。本研究では、新規事業の円滑な開始および利用者や事業に関連する担当者らにとって利用しやすい事業設計のための検討を行い厚生労働省へ情報提供し、事業の開始後はさらに事業の利活用の促進を目指した研究を実施した。

2018 年度は 12 月からの事業立ち上げに向けて、まずは佐賀県の担当者や保健所職員、拠点病院や肝疾患専門医療機関の医師・看護師・事務職員、また肝炎医療コーディネーター等へ事業内容を説明し、事業の開始および利活用の促進に必要な情報や疑問点、関連文書や資料（マニュアルやポスター等）に関する意見を聴取した。得られた知見をもとに、厚生労働省健康局肝炎対策

推進室との検討会を複数回実施した。事業の要綱、実務上の取扱い、事業の運営マニュアル等の作成および修正を重ね、予定通り12月から新規事業を開始できた。

しかしながら、本制度の利用者数は佐賀県を含めて全国的に伸び悩んでいたため、2019年度はその要因を明らかにし、対策について検討した。本制度の利用が進んでいる医療機関にヒアリング調査を行ない、その要因を検討した。それぞれの医療機関で独自に医事担当職員・肝疾患センター事務員・医師がそれぞれ「誰が・何をするか」を明確にした役割分担と連携を行っていた。また、佐賀県内の主な肝疾患専門医療機関に対して、2017年4月から2018年3月までの1年間に事業の対象となる可能性がある患者数を調査したところ、1年間で1月以上肝がん・重度肝硬変の治療で入院した患者のうち、制度の対象となる患者数は9.3%以下であった。調査結果は厚生労働省から全国の拠点病院に共有され、佐賀県内の肝疾患専門医療機関へも共有した。また、少ないながらも一定数存在する対象者を、漏れなく制度の利用につなげるために、患者への制度の周知、医事担当職員の入院記録票作成業務の軽減、指定医療機関同士の連携などを目的としたツールの開発が必要と考えられた。

2019年度からは、新型コロナウイルスが全国的に蔓延したこともあり、この様な感染症が流行している状況でも本制度に関する案内を行いやすくし、制度の認識率・利用率を向上できるような仕組みについて検討を開始した。令和2年度には本事業を周知するための案内動画を作成し、さらに令和3年度からの制度改正点を重点的に説明した動画も作成した。令和3年度にはこの動画コンテンツを希望する都道府県毎のバージョンに修正して各自治体に配布した。また、制度の利活用が進む中で、新たに制度申請のための手続きの難しさや、医療記録票の運用における課題が明らかとなったため、これらを改善するために、県・拠点病院・肝疾患センターで協働して佐賀県版医療記録票（手帳版）を作成した。

令和4年度から全国展開を念頭に佐賀県内で試験運用を開始したところ、佐賀大学医学部附属病院以外の指定医療機関でも年度開始早期から活用されていた。今後は佐賀県以外の多くの自治体でも取り入れていただき、本制度の利活用が促進されることが期待される。

吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学教授

肝硬変の診療ガイドラインの作成ならびに肝硬変の合併症に関するエビデンス構築を目的とした多施設共同研究の推進

診療ガイドラインの作成

本研究分担者が委員長として、肝硬変に関連する最新の文献等を集積し、肝臓学会、消化器病学会合同で2020年に「肝硬変診療ガイドライン」を作成し、出版した。また、翌年には肝臓学会英文誌ならびに消化器病学会英文誌より日本の「肝硬変診療ガイドライン」を英文で発表した。

肝硬変の合併症に対するエビデンス構築

ガイドライン作成にあたり、非代償性肝硬変の合併症である腹水や筋痙攣ならびに肝性脳症を中止したエビデンスが不足していることが明らかとなった。このため、2025年のガイドラ

イン改訂に向け、国内多施設で種々の肝硬変に関する臨床研究によるエビデンス構築を行い英文で発表した。

- ①利尿薬反応例におけるループ利尿薬の肝・腎機能に与える影響に関する多施設共同研究 (UMIN000033223)
- ②利尿剤抵抗性の腹水患者における集学的治療の現状に関する多施設共同研究 (UMIN000025905)
- ③肝性脳症患者におけるリファキシミン長期投与の安全性に関する多施設共同研究 (UMIN00028637)
- ④慢性肝疾患患者における睡眠障害の検討
- ⑤肝性脳症の診断に用いる Stroop test の日本人の Cut off 値の検討 (UMIN000037003)
- ⑥消化器内科通院患者におけるアルコール使用障害に関する研究
- ⑦血小板低値の肝疾患患者における治療アルゴリズムの作成
- ⑧肝硬変患者における筋痙攣の検討

研究結果

肝硬変ガイドラインを国内外へ広く発信した。

また、上記の通り肝硬変の合併症に対するエビデンスを構築している。①に関しては多施設のデータ収集を行い、現在論文化を進めているところである。②—⑧に関しては、すでに論文化し広く海外へ発信している。

結論

2020年に「肝硬変診療ガイドライン」を発行し、さらに世界に向け英文でも発信した。さらに、肝硬変の合併症に対するエビデンス構築を着々と進めている。今後も、2025年に改訂される「肝硬変診療ガイドライン」に向けて、さらなるエビデンス構築を行い海外に向けて発信していく予定である。

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

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%	172 9%	331 18%
	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。

		腹腔鏡補 開腹肝切 助下肝切 腹腔鏡下 ラジオ波 マイクロ 肝動脈塞 放射線療 動注化学 有 除 除 肝切除 波 波 栓術 法 療法								
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。