

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・重度肝硬変の医療水準と患者のQOL向上等に資する研究

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）

(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 2023 年 7 月より新たな患者登録を開始した。2024 年 1 月末までに初回治療情報 5,843 件、入院情報 14,034 件を新規に収集し、累計初回治療情報 39,922 人、入院情報 79,736 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。

(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。

#### 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。

#### 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。2024 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)。

#### C 研究結果

(1)2023 年度の有効入力件数は、初回治療情報 5,843 件、入院情報 14,034 件であり、初年度（2018 年度）から計 6 期の累計で初回治療情報 39,922 人、入院情報 79,736 件分の登録を得た。

2022 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。全国 282 施設において 2018 年から 2021 年に診断された初発肝細胞癌 13,777 症例について、新型コロナウイルス

(COVID-19) パンデミックが本邦の肝細胞癌の診断と治療に与えた影響に関する検討を行った。COVID-19 前を 2018-2019 年(8,074 例)、COVID-19 期を 2020-2021 年 (5,703 例) と定義して比較を行った。

COVID-19 期において、背景肝疾患として非ウイルス性 (non-B, non-C) の増加が認められたが、これは従来から引き続いた疾病構造の変化を反映したものと考えられた (図 1)。

	2018-2019 (n = 8,074)	2020-2021 (n = 5,703)	p-value
Age	72.4 (9.7)	72.8 (9.9)	0.02
Male gender	5,969 (73.9)	4,255 (74.6)	0.37
Etiology			<0.001
HBV	921 (11.8)	566 (10.2)	
HCV	2,485 (31.9)	1,592 (28.8)	
non-B, non-C	5,119 (54.1)	1,886 (61.7)	
Child-Pugh			0.71
A	6,211 (80.7)	4,434 (80.6)	
B	1,270 (16.5)	902 (16.4)	
C	216 (2.8)	166 (3.0)	

表 1. COVID-19 前後での患者背景の比較

診断の遅れを最も客観的に評価できる最大腫瘍径は両期間で変わらず (平均値=4.3cm および 4.4cm)、背景肝疾患で層別化した後も同様であった (図 2)。

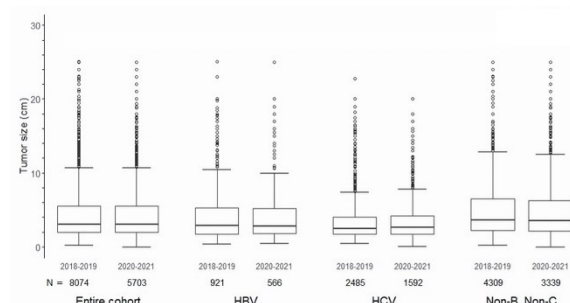


図 1. COVID-19 前後での全体および背景肝疾患別の最大腫瘍径の比較

肝細胞癌の標準病期分類である Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分類で評価した病期も両期間でほぼ同様であった。一方、治療法に関しては、全身薬物療法を受けた患者が 5.4%から 8.9%に増加していた (図 3)。

	2018-2019 (n = 8,074)	2020-2021 (n = 5,703)
Resection	3,710 (46.3)	2,754 (48.7)
Ablation	1,595 (20.0)	1,063 (18.8)
TACE	2,479 (31.1)	1,488 (26.4)
Systemic therapy	428 (5.4)	502 (8.9)
BSC	439 (5.4)	321 (5.6)

表 2. COVID-19 前後での初発肝細胞癌に対する治療選択の比較

(2) 2021 年 4 月の制度改訂 (通院治療への対象拡大および年間 3 月以上への要件緩和) により 2021 年度に登録者数の明らかな伸びが認められたが、その後も着実に登録者数は増加しており、2023 年度は月当たり 40-50 件程度の登録状況となっていた。

## 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・非代償性肝硬変の医療水準と患者の QOL 向上等に資する大規模なデータが引き続き収集されている。

2018 年から 2021 年に診断された初発肝細胞癌症例を検討した結果、本邦においては COVID-19 パンデミックが初発肝細胞癌の診断と治療に及ぼした影響は軽微であった。この結果からは、既にサーベイランス下にある患者の脱落は比較的少なかったことが推測される。一方で薬物療法を受けた患者の経時的な増加は、近年の肝細胞癌の薬物療法の急速な進歩と普及を反映していると考えられる。

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業については、2023 年度も登録者数の増加が確認された。2024 年 4 月の制度改訂 (過去 24 か月で 2 月以上への要件緩和) によりさらなる登録者数の増加が期待される。

## E 結論

肝癌・非代償性肝硬変に関する初回診断時および入院毎のデータが順調に収集されている。肝癌・非代償性肝硬変の医療水準と患者の QOL 向上等に資するデータベースが構築できてい

ると考えられる。

また、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業についても登録者数の増加が確認できており、2024 年 4 月の制度改訂によるさらなる増加が期待できる。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1. 論文発表

1. Dalbeni A, Lombardi R, Henrique M, Zoncapè M, Pennisi G, Petta S, Tateishi R, Keklikkiran C, Colecchia A, Sacerdoti D, Mantovani A, Ravaioli F. Diagnostic accuracy of AGILE 3+ score for advanced fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2024;79(5):1107-1116.
2. Takaoka S, Hamada T, Takahara N, Saito K, Endo G, Hakuta R, Ishida K, Ishigaki K, Kanai S, Kurihara K, Oyama H, Saito T, Sato T, Suzuki T, Suzuki Y, Tange S, Tokito Y, Tateishi R, Nakai Y, Fujishiro M. Skeletal muscle status and survival among patients with advanced biliary tract cancer. *Int J Clin Oncol*. 2024;29(3):297-308.
3. Qin XY, Shirakami Y, Honda M, Yeh SH, Numata K, Lai YY, Li CL, Wei F, Xu Y, Imai K, Takai K, Chuma M, Komatsu N, Furutani Y, Gailhouse L, Aikata H, Chayama K, Enomoto M, Tateishi R, Kawaguchi K, Yamashita T, Kaneko S, Nagaoka K, Tanaka M, Sasaki Y, Tanaka Y, Baba H, Miura K, Ochi S, Masaki T, Kojima S, Matsuura T, Shimizu M, Chen PJ, Moriwaki H, Suzuki H. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer*. 2024 Feb 21. doi: 10.1002/ijc.34893. Epub ahead of print. PMID: 38380807.
4. Okushin K, Tateishi R, Hirakawa S, Tachimori H, Uchino K, Nakagomi R, Yamada T, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Yoshiji H, Izumi N, Kudo M, Koike K. The impact of COVID-19 on the diagnosis and treatment of HCC: analysis of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL). *Sci Rep*. 2024;14(1):2826.
5. Kanai S, Fujiwara H, Mizuno S, Kishikawa T, Nakatsuka T, Hamada T, Tanaka M, Arita J, Nakai Y, Isayama H, Kasuga M, Tateishi R, Tateishi K, Ushiku T, Hasegawa K, Koike K, Fujishiro M. Increased expression of TNFRSF14 and LIGHT in biliary epithelial cells of patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 2024;56(2):305-311.
6. Sato M, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Wake T, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K, Fujishiro M, Tateishi R. Development of a transformer model for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatol Int*. 2024;18(1):131-137.
7. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Ido A, Kuroda H, Miki D, Kurosaki M, Hiasa Y, Sakamori R, Kawada N, Yamashita T, Suda G, Yatsushashi H, Yoshiji H, Kato N, Takami T, Nakao K, Matsuura K, Asahina Y, Itoh Y, Tateishi R, Nakamoto Y, Kakazu E, Terai S, Shimizu M, Ueno Y, Akuta N, Miyazaki M, Nozaki Y, Kabayama M, Sobue S, Moriuchi A, Miyaki T, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Posttreatment liver function, but not baseline liver function stratifies patients survival after direct-acting antiviral treatment in decompensated cirrhosis with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*.

- 2023;58(12):1211-1221.
8. Nakatsuka T, Nakagawa H, Uchino K, Rokutan H, Tanaka M, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Wake T, Nakagomi R, Sato M, Minami T, Kudo Y, Ushiku T, Fujishiro M, Tateishi R. Clinical utility of postablation liver tumor biopsy and possibility of gene mutation analysis. *Hepatol Res.* 2023;53(11):1117-1125.
9. Soeda K, Sasako T, Enooku K, Kubota N, Kobayashi N, Ikushima YM, Awazawa M, Bouchi R, Toda G, Yamada T, Nakatsuka T, Tateishi R, Kakiuchi M, Yamamoto S, Tatsuno K, Atarashi K, Suda W, Honda K, Aburatani H, Yamauchi T, Fujishiro M, Noda T, Koike K, Kadowaki T, Ueki K. Gut insulin action protects from hepatocarcinogenesis in diabetic mice comorbid with nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Commun.* 2023;14(1):6584.
10. Kawaguchi Y, Tateishi R, Kokudo N, Hasegawa K. Surgical Resection or Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2023;12(5):494-496.
11. Iijima H, Kudo M, Kubo S, Kurosaki M, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Osamu N, Fukumoto T, Matsuyama Y, Murakami T, Takahashi A, Miyata H, Kokudo N. Report of the 23rd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2014-2015). *Hepatol Res.* 2023;53(10):895-959.
12. Nakatsuka T, Tateishi R, Sato M, Fujishiro M, Koike K. Agile scores are a good predictor of liver-related events in patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2023;79(3):e126-e127.
13. Yamada T, Fujiwara N, Kubota N, Matsushita Y, Nakatsuka T, Kurosaki S, Minami T, Tateishi R, Ichida A, Arita J, Hasegawa K, Koike K, Fujishiro M, Nakagawa H. Lenvatinib recruits cytotoxic GZMK+CD8 T cells in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun.* 2023;7(8):e0209.
14. Sato M, Akamatsu M, Shima T, Ikegami T, Yanase M, Mikami S, Imamura J, Nakatsuka T, Tateishi R, Yamauchi N, Ushiku T, Okanoue T, Fujishiro M, Hida E, Koike K. Impact of a Novel Digital Therapeutics System on Nonalcoholic Steatohepatitis: The NASH App Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(8):1365-1372.
15. Wake T, Tateishi R, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K, Fujishiro M. Steroid administration for ischemic complications after radiofrequency ablation: A retrospective study. *Hepatol Res.* 2023 Jul;53(7):675-680. doi:10.1111/hepr.13891. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36810930.
16. Minami T, Sato M, Toyoda H, Yasuda S, Yamada T, Nakatsuka T, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Izumiya M, Tanaka Y, Otsuka M, Ohki T, Arai M, Asaoka Y, Tanaka A, Yasuda K, Miura H, Ogata I, Kamoshida T, Inoue K, Nakagomi R, Akamatsu M, Mitsui H, Fujie H, Ogura K, Uchino K, Yoshida H, Hanajiri K, Wada T, Kurai K, Maekawa H, Kondo Y, Obi S, Teratani T, Masaki N, Nagashima K, Ishikawa T, Kato N, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kumada T, Fujishiro M, Koike K, Tateishi R. Machine learning for individualized prediction of hepatocellular carcinoma development after the eradication of hepatitis C virus with antivirals. *J Hepatol.* 2023:S0168-8278(23)00424-5.
17. Okushin K, Yamana H, Tateishi R, Sato M, Tsutsumi T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Koike K, Fujishiro M. Treatment and outcome

- of hepatorenal syndrome in Japan: a retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):218.
18. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watahani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R; committee for Revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, Tokyo, Japan. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res.* 2023;53(5):383-390.
- ## 2.学会発表
1. 奥新和也, 建石良介, 藤城光弘, 長谷川潔, 江口有一郎, 考藤達哉, 吉治仁志, 泉並木, 工藤正俊, 小池和彦. 肝細胞癌の診断と治療における COVID-19 パンデミックの影響: 全国規模の肝臓・肝硬変レジストリ (Registry for Advanced Liver diseases: REAL) の解析 第 121 回日本内科学会講演会 (2024/4/14、東京)
  2. Tateishi R. Hepatic Oncology in Asia Pacific. APASL 2024 Kyoto 2024/3/30
  3. Tateishi R. Role of Ablation for hepatocellular carcinoma in the era of systemic therapy. APASL 2024 Kyoto 2024/3/29
  4. Tateishi R. Advancing Image-Guided Ablation Therapy: Validation of AI-Based Software in Clinical Practice. APASL 2024 Kyoto 2024/3/29
  5. Tateishi R. Role of Ablation in the Era of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. APASL 2024 Kyoto 2024/3/28
  6. Tateishi R. How to choose the right research question. APASL 2024 Kyoto 2024/3/27
  7. Minami T, Tateishi R, Fujishiro M. Serum 25-hydroxylated vitamin D level and prognosis of non-viral hepatocellular carcinoma. APASL 2024 Kyoto 2024/3/27-31
  8. Yamada T, Fujiwara N, Tateishi R, Koike K, Mitsuhiro Fujishiro, Hayato Nakagawa. Lenvatinib modifies the tumor microenvironment assembles GZMK+CD8 T cells. APASL 2024 Kyoto 2024/3/27-31
  9. Moriyama M, Tateishi R, Matsushita Y, Yamada T, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Shiina S, Koike K. Assessment of Cases with Prolonged Elevation of Tumor Markers without Detectable HCC Recurrence. APASL 2024 Kyoto 2024/3/27-31
  10. 建石良介. 進行肝臓の治療戦略とアブレーション 第 2 回アブレーション研究会 (2024/2/10、岡山)
  11. Okushin K, Tateishi R, Hirakawa S, Tachimori H, Uchino K, Nakagomi R, Yamada T, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Yoshiji H, Izumi N, Kudo M, Koike K. The Impact of COVID-19 on the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Analysis of a Nationwide Registry for Advanced Liver Diseases (REAL) American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting 2023/11/13 Boston, MA
  12. 建石良介. BCLC Stage A の治療として Ablation を推奨する JDDW2023 (2023/11/3、神戸)
  13. 奥新和也, 建石良介, 藤城光弘. 本邦における肝腎症候群診療の実態: Diagnosis Procedure Combination データベースを用いた分析 第 27 回日本肝臓学会大会 JDDW2023 (2023/11/2、神戸)
  14. 建石良介. 肝硬変の成因と病態の推移 (特

別発言) 第 59 回日本肝臓学会総会  
(2023/6/15、奈良)

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