

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

エビデンスの構築、ガイドラインの策定

NCD データベースおよび臨床個人票データベースの構築とデータ収集

小池 和彦 東京大学医学部附属病院消化器内科 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 講師

（研究協力者）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）

（研究協力者）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癌・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて 2020 年 7 月より新たな患者登録を開始した。2021 年 1 月末までに初回治療情報 7,873 件、入院情報 16,171 件の登録があり、累計初回治療情報 22,102 人、入院情報 37,706 件に達した。症例の蓄積により初回診断からの複数回入院における治療内容の変遷についての解析が可能となり、複数回入院における肝癌に対する全身化学療法の浸透や非代償性肝硬変に対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬の普及が明らかとなった。

(2) 肝癌・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、現在進行中の「肝癌診療ガイドライン 2021 年版」改訂作業に用いた。

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) 肝癌・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) 診療ガイドライン作成における査読作業を効率化するシステムを開発する。

同参加施設に対して、登録を依頼した。2021 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)。

(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。

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、

C. 研究結果

(1)2020 年度の有効入力件数は、初回治療情報 7873 件、入院情報 16,171 件であり、累計初回治療情報 22,102 人、入院情報 37706 件分の登録を得た。初回治療情報の内訳は、肝臓 18,838 人、非代償性肝硬変 6,212 人(重複あり)で、入院情報の内訳は、肝臓 29,490 件、非代償性肝硬変 10079 件(重複あり)であった。入院ベースの解析では、B 型肝炎合併例がそれぞれ 11.9%、7.5%、C 型肝炎合併例が 36.5%、24.3%であった。

図 1：肝臓の入院回数ごとの治療選択状況

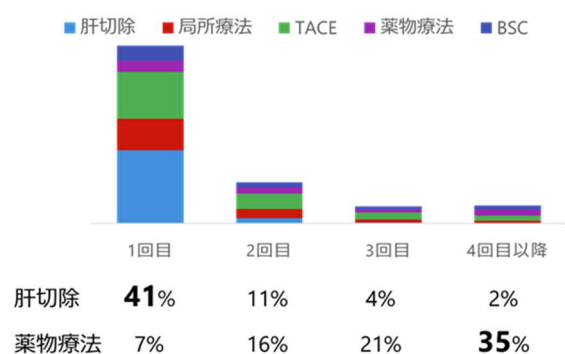
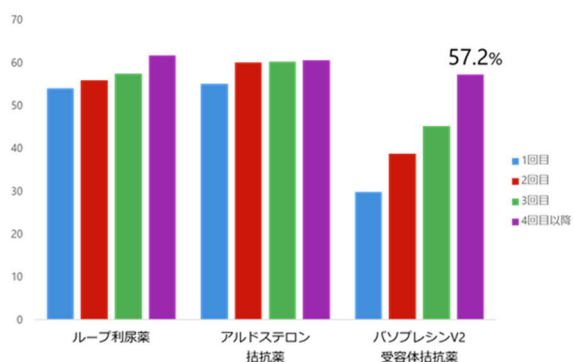


図 2：非代償性肝硬変入院回数ごとの治療選択



2020 年度では、ここまでの症例の蓄積により、研究実施期間である 2018 年 4 月以降に初回診断かつ初回入院となった症例に関して、初回治療からの複数回入院での治療内容の変遷について検討を行うことができた。活動性肝臓で 9,469 人が、非代償性肝硬変で 3,055 人が対象となった。

活動性肝臓については、初回治療では 41%と肝切除の割合が高いが、2 回目以降では明らかに低下していた。また、複数回入院においては薬物療法が選択される割合が高くなり、4 回目以降の入院では 35%を占めるに至っていた(図 1)。

非代償性肝硬変については、特に利尿剤に着目してみると、本邦発の利尿剤であるパソプレシン V2 受容体拮抗薬が入院を繰り返すごとに追加されていることが明らかとなった。4 回目以降の入院では実に 57.2%で使用されており、ループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬といった既存の利尿薬と同等の使用頻度となっていた(図 2)。

(2) 2020 年 2 月末までに 37 都道府県において 567 例の登録があった。患者の平均年齢は、71.3±9.1 歳、男性 371 人、女性 194 人(記載漏れ 2 人)、肝臓 365 人、非代償性肝硬変 48 人、両者合併 154 人であり、背景ウイルス肝炎は、B 型 179 人、C 型 379 人、両者合併 9 人であった。

(3)52 の CQ に対して検索式を作成し、2020 年 4 月に 1 次スクリーニングの候補論文計 10,790 編を登録した、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 Guideline Manger 上に保管した。同年 12 月の第 8 回肝臓診療ガイドライン第 5 版改訂委員会までにすべての CQ について 2 次スクリーニングを終了した。

D. 考察

(1)肝臓・非代償性肝硬変患者レジストリは問題なく機能しており、肝臓・非代償性肝硬変に関する複数回入院の解析に供するデータが収集されている。肝臓・非代償性肝硬変ともにウイルス肝炎非合併例が過半数を占めるようになっており、わが国の肝疾患関連入院が大きく変わりつつある事が伺える。症例の蓄積により初回診断からの複数回入院における治療内容の変遷についての解析が可能となり、肝臓・非

代償性肝硬変の治療実態がより良く理解できる知見が得られていると考えられる。

(2)登録患者数は、潜在的な患者数よりも少ないと考えられた。適格患者の基準について検討し、適格基準について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新基準を2021年4月より施行した。

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。初期の解析では、わが国の診療状況を適格に把握できている事が明らかになった。予後解析のためには、今後も継続したデータ収集が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Uchino K, Tateishi R, Wake T, Kinoshita MN, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors in Patients on Antithrombotic Therapy: A Case-Control Analysis of over 10,000 Treatments. *J Vasc Interv Radiol* 2021. [PMID] 33689831
2. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniyai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K, investigators Ls. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021;56:261-273. [PMID] 33427937
3. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol* 2021;56:67-77. [PMID] 33001338
4. Sato M, Tateishi R, Yatomi Y, Koike K. Artificial intelligence in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:551-560. [PMID] 33709610
5. Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillanti S, Conti F, Degasperi E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Omar A, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Singal AG, Murphy C, Kohla M, Masetti C, Dufour JF, Merchante N, Cavalletto L, Chemello LL, Pol S, Crespo J, Calleja JL, Villani R, Serviddio G, Zanetto A, Shalaby S, Russo FP, Bielen R, Trevisani F, Camma C, Bruix J, Cabibbo G, Reig M. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2021. [PMID] 33741640
6. Yamada T, Tateishi R, Iwai M, Koike K, Todo T. Neoadjuvant Use of Oncolytic

- Herpes Virus G47Delta Enhances the Antitumor Efficacy of Radiofrequency Ablation. *Mol Ther Oncolytics* 2020;18:535-545. [PMID] 32995479
7. Wake T, Tateishi R, Fukumoto T, Nakagomi R, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Asaoka Y, Tanaka Y, Otsuka M, Koike K. Improved liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C virus who achieve sustained virologic response is not accompanied by increased liver volume. *PLoS One* 2020;15:e0231836. [PMID] 32310974
 8. Tateishi R. The Era of the Hepatic Oncologist. *Liver Cancer* 2020;9:378-381. [PMID] 32999865
 9. Ishigaki K, Hamada T, Nakai Y, Ishigaki Y, Oyama H, Kanai S, Suzuki T, Nakamura T, Sato T, Hakuta R, Saito K, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Tateishi R, Tada M, Koike K. Lenvatinib-induced acute acalculous cholecystitis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2020;13:568-571. [PMID] 32242306
 10. Fukumoto T, Minami T, Tateishi R, Koike K. Chronological change in alpha-fetoprotein levels in hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus. *Liver Int* 2020;40:2305-2306. [PMID] 32463966
 11. Asaoka Y, Tateishi R, Hayashi A, Ushiku T, Shibahara J, Kinoshita J, Ouchi Y, Koike M, Fukayama M, Shiina S, Koike K. Expression of c-Met in Primary and Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2020;98:186-194. [PMID] 31846974
- 2) 学会発表
1. Tateishi R, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, Kudo M, Shimada M, Inomata M, Kaneko S, Koike K, Omata M, Makuuchi M, Matsuyama Y, Kokudo N. A multicenter nonrandomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF cohort trial). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL
 2. Yamada T, Tateishi R, Iwai M, Ijichi H, Sano M, Koike K, Todo T. Triple Combination Immunotherapy Using Oncolytic Herpes Simplex Virus, G47Δ, Prolongs the Survival of Transgenic Mice with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. 23rd Annual Meeting of the American Society for Gene and Cell Therapy. Boston, MA
 3. 佐藤雅哉, 小池和彦. NASH 治療用アプリの開発と臨床試験. 第 23 回日本遠隔医療学会学術大会 (2020 年 10 月 6 日、岩手)
 4. 佐藤雅哉, 建石良介, 小池和彦. C 型肝炎診療における今後の課題 C 型肝炎患者に対するウイルス駆除がもたらすリスク低減効果を定量化する人工知能モデルの構築. 第 56 回日本肝臓学会総会 (2020 年 8 月 28 日、大阪)
 5. 内野康志, 建石良介, 小池和彦. 肝臓の局所治療とその戦略 肝細胞癌ラジオ波焼灼術後の肝炎ウイルス制御が再発回数に及ぼす影響. 第 56 回日本肝臓学会総会 (2020 年 8 月 28 日、大阪)
 6. 南達也, 建石良介, 小池和彦. C 型肝炎診療における今後の課題 肥満および多量飲酒は SVR 後発癌のリスク因子である.

第 56 回日本肝臓学会総会（2020 年 8 月 28 日、大阪）

7. 福本剛, 南達也, 建石良介, 木下瑞希, 和気泰次郎, 中込良, 中塚拓馬, 佐藤雅哉, 内野康志, 榎奥健一郎, 中川勇人, 小池和彦. C 型肝炎ウイルス学的著効後 AFP 高値は,潜在的な肝癌を示唆しない. 第 56 回日本肝臓学会総会（誌上発表）
8. 和気泰次郎, 建石良介, 小池和彦. SVR 後 HCV 患者の肝機能改善は肝体積の増加を伴わない. 第 56 回日本肝臓学会総会（誌上発表）

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