厚生労働科学研究補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者　佐田　通夫　久留米大学・第二内科・教授

研究要旨：肝がん患者の抱える問題点を浮き彫りにするために、原発性肝細胞癌121名に対し、記入式のアンケートをとった。回収率は94.2%だが記入率は82.6%であった。肝予備能の良い症例では身体以外の訴えが目立つのに比べ、肝予備能が悪く腫瘍が進展している例では自覚症状に関することや予後に関する不安が増加していた。特に自覚症状がない場合、病状の把握や理解が困難であることが考えられた。医療従事者側と患者側の考えていることにずれがあり、患者の自由意思に基づいたアンケート（意識調査）は有用であると思われる。記入式と異なり意見の誘導は少なくなるが、表現しきれない場合も多くさらなる改良が必要であると考えられた。

共同研究者

久留米大学・第二内科　黒木淳一　助手

A. 研究目的

肝細胞癌患者は、背景に慢性肝疾患を有することが多く臨床症状は多岐にわたる。また、腫瘍そのものも大きさ、数、腫瘍形態が様々であり、肝切除や経皮的局所療法あるいは血管造影下での治療などが選択される。このように肝細胞癌患者は、様々な状態が予想され画一的に分類することが困難であるといわれているが、共通しているのはすべてが担癌患者であるということである。そのため、生活の質が損なわれていくと思われる肝細胞癌患者の抱える問題点を浮き彫りにしていくことが必要である。今回は患者アンケートをとり肝細胞癌患者の抱える問題点を検討した。

B. 研究方法

久留米大学第二内科において、原発性肝細胞癌と診断され入院あるいは通院治療中の患者に対し、2003年12月の時点で記入式のアンケートをとった。まずアンケートの主旨を説明した文章を配付した。入院患者に対しては担当看護師が個別に口頭で説明し、外来患者に対しては担当医師が個別に口頭で説明をおこなった。記入の有無は患者本人の自由意思にゆだね、患者本人が封筒に入れ密封した。集計は担当医師1名がおこない、アンケートと管理番号および管理番号と患者氏名を別々に保管し、研究対象者に対する不利益をこうじないように配慮した。このアンケートにより初回治療と再治療、肝予備能別、治療別などで問題点の違いがどのようにみられるのかなどを検討した。

C. 研究結果

対象患者数は121名。回収率は94.2%だが記入率は82.6%であった。男女比は3.55、平均年齢63.7歳であった。治療歴あり56.0%、なし20.0%、未記入24.0%であった。＜1病気について＞①病名；原発性肝細胞癌（含、肝腫瘍）の告知率は58.0%。その他、「肝炎、肝硬変」「肝臓の影」「肝臓が悪い」などの解答があった。②大学紹介の理由；「前医に勧められて」40%、「治療困難なため」18%、「メディアをみて」10%など。＜2病気に関して心配すること＞66.2%がありと答え、「現在の病状、予後が知りたい」26%、「再発の不安」12%が多かった。＜3検査に関して心配すること＞26%がありと答え、「結果が不安」8%、「副作用が心配」4%のほか具体的な不安事項を記載する例が多かった。＜4治療に関して心配すること＞心配なし25%であったが、59%の対象者は以下のような不安を訴えていた。「副作用が心配」「経過が悪い場合を考えると不安」「医療ミスがないか心配」「ここでも治療できないといわれないか心配」「説明が足りない」など。＜5家庭環境や仕事に関する心配すること＞あり34.3%、なし48.7%。「仕事が継続できない」12%が最も多く、「家族との時間が減る」「子供、両親の世話が不安」「治療費が高い」「人付き合い上の問題」などの意見があった。＜6その他の意見＞「コミュニケーション不足（医療従事者との対話の時間が少ない）」「治療費が心配」「外来の待ち時間がつらい」「医療者が心配することと患者が心配することのずれがある」など。

D. 考察

SF-36による肝がん患者のQOL評価は、班研究の主題のため省略した。当初は選択式のアンケートを取ることにより意見の取りこぼしの無いようにし、かつ統計処理を容易できるように考えていた。しかしながら、どちらとも言えない場合や選択項目以外に問題点が存在する場合の取扱いが不充分と考え分担研究の範囲でそれを補うことができないか模索した。今回の結果では、個人が特定できる状態が複数名存在したため臨床評価との直接比較は明記していないが、背景肝の程度により病状の把握に差があることが示唆された。つまり肝予備能の良い症例では身体以外の訴えが目立つのに比べ、肝予備能が悪く腫瘍が進展している例では自覚症状に関することや予後に関する不安が増加していた。特に自覚症状がない場合、病状の把握や理解が困難であることが考えられた。記入式によるアンケートからは患者の意見が直接反映される反面、記入法の戸惑いや煩雑さから記入率が低い傾向にあった。しかしながら、「医療費は高いものだと聞いていたが、こんなに病気が悪いものだとは知らなかった」との意見に代表されるように患者の考える問題点と病状の認識度は、医療従事者が考えるだけでは分かりにくい点が選択式よりより浮き彫りになってきていることが示唆された。

今後は、選択式と記入式を併用した方法でよりよい結果を得るためのアンケートを検討していきたい。また、患者とのコミュニケーションを少しでも円滑に行えるように臨床心理師の導入を検討している。

E. 結論

医療従事者側と患者側の考えていることにずれがあり、患者の自由意思に基づいたアンケート（意識調査）は有用であると思われる。記入式と異なり意見の誘導は少なくなるが、表現しきれない場合も多くさらなる改良が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

今回は特になし。

G. 研究発表

（ア）論文発表

1) Ide T, Okamura T, Kumashiro R, Koga Y, Hino T, Hisamochi A, Ogata K, Tanaka K, Kuwahara R, Seki R, **Sata M**. A pilot study of eicosapentaenoic acid therapy for ribavirin-related anemia in patients with chronic hepatitis C. Int J Mol Med. 2003;11:729-732.

2) Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, **Sata M**. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection.

J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:258-266.

3) Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, **Sata M.** The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. Gastroenterology. 2003;125:628-629.

4) Sumie S, Yamashita F, Ando E, Tanaka M, Yano Y, Fukumori K, **Sata M.** Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. Am J Roentgenol 2003; 181: 1327-1334.

5) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Takada A, Fukumori K, Yano Y, Sumie S, Okuda K, Kumashiro R, **Sata M.** Diagnostic clues for recurrent hepatocellular carcinoma: comparison of tumor markers and imaging studies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 641-648.

6) Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Harada R, Ando E, Itano S, Kumashiro R, Fukuda S, Okuda K, **Sata M.** Light and electron microscopic analyses of immediate and late tissue damage caused by radiofrequency ablation in porcine liver. Int J Mol Med 2003; 11: 199-204.

7) Yano Y, Yamashita F, Sumie S, Kuwaki K, Yamamoto H, Toyoda N, Ando E, Tanaka M, **Sata M.** Clinical significance of antibody against hepatitis B virus core antigen in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Liver Int 2003; 23: 227-231.

8) Tsuda H, **Sata M**, Kumabe T, Uchida M, Hara H. The preventive effect of antineoplaston AS2-1 on HCC recurrence. Oncol Rep 2003; 10: 391-397.

9) Koga H, Harada M, Ohtsubo M, Shishido S, Kumemura H, Hanada S, Taniguchi E, Yamashita K, Kumashiro R, Ueno T, **Sata M.** Troglitazone induces p27Kip1-associated cell-cycle arrest through down-regulating Skp2 in human hepatoma cells. Hepatology. 2003; 37: 1086-1096.

10) Nagamatsu Y, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, **Sata M.** Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. Hepatol Res. 2003; 26: 293-301.

11) Hashimoto O, Ueno T, Kimura R, Ohtsubo M, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Uchida S, Yamashita K, **Sata M.** Inhibition of proteasome-dependent degradation of Wee1 in G2-arrested Hep3B cells by TGF β 1. Mol

Carcinog. 2003; 36: 171-182.

12) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, **Sata M.** Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. Hepatol Res. 2004;28:30-35.

13) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, **Sata M.** A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan: a prospective analysis for 12 years. Int J Mol Med. 2004 ;13: 257-65.

14) Nagao Y , Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. J Gastroenterol Hepatol. 2004 in press

(イ) 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得なし。

(イ) 実用新案登録なし。

(ウ) その他

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者　國土　典宏　東京大学・肝胆膵外科・助教授

研究要旨：原発性肝癌（HCC）に対して肝切除術や生体肝移植などの外科的治療および肝動脈塞栓療法（TAE）を受けた患者について、肝癌に対する治療法と、患者のQOL・の関係を検討した。2004年1月7日から25日までの約3週間に、当科に入院、あるいは当科外来を受診したHCC患者、およびB型、C型肝硬変にて肝移植を受け、通院中の患者199名を対象にアンケート調査を行い93.8%から回答を得た。肝切除群118例の術式ごとの検討ではSF-36の8つの下位尺度に有意な差を認めなかった。また、肝移植を受けた症例、TAEを施行した症例でも明らかなQOLの差を認めなかった。日本人の標準との比較でも大きな差を認めず、手術症例、肝移植症例、TAE症例ともに満足のいくQOLが得られていると考えられた。

なお、原発性肝癌に対する外科的治療と内科的治療の比較を行うには、今回当科にて施行したアンケート調査のみでは不十分であり、多施設間の調査による分析が待たれる。また、今後QOLの経時的な変化を調査する群（プロスペクティブ群）として、初回手術またはTAEを受けたHCC患者、およびB型・C型肝硬変にて肝移植を受けた患者を対象にアンケート調査を継続して施行する予定である。

A．研究目的

原発性肝癌（HCC）は、その大半がB型、C型の肝炎および肝硬変を背景として発生し、治療法としては肝切除術を主体とした外科的治療と、肝動脈塞栓療法や経皮的エタノール注入療法に代表される内科的治療が挙げられる。

肝癌患者の治療法の選択にあたっては、それぞれの治療法の有効性のみならず、治療を受けた患者のQOLを考慮したうえで、比較検討しなければならない。肝癌治療の有効性についてはこれまで大いに議論が繰り返されてきたのに対し、肝癌患者のQOLに着目した報告は少ない。

本研究では原発性肝癌（HCC）に対して肝切除術や生体肝移植などの外科的治療および肝動脈塞栓療法（TAE）を受けた患者について、肝癌に対する治療法と、患者のQOLの関係を検討する。

B．研究方法

以下の患者を対象としてアンケート調査を行った。まず一時点での調査を行う群（パイロット群）として、1月7日から1月25日までの約3週間に、当科に入院、あるいは当科外来を受診したHCC患者、およびB型、C型肝硬変にて肝移植を受け、通院中の患者を対象にアンケート調査を行った。また、今後QOLの経時的な変化を調査する群（プロスペクティブ群）として、1月7日から1月25日までに当科に入院し、初回手術またはTAEを受けたHCC患者、およびB型・C型肝硬変にて肝移植を受けた患者を対象にアンケート調査を行った。

アンケートは、SF-36　日本語版 version1.2と、肝疾患に特異的な項目からなる質問紙を用いた。

（倫理面への配慮）

アンケートの目的と方法について文書によって十分な説明を行い同意の得られた症例でのみ回答を得た。個人のプライバシーを保護するために回答者が特定できないように回答用紙を工夫した。本研究については東京大学医学部倫理委員会の審査・承認を経て実施した。

C．研究結果

パイロット群の対象となった患者は199人であり、アンケートに回答した患者は186人(93.8%)であった。プロスペクティブ群の対象となった患者は１１人であり、８人（72.7%）からアンケートの回答が得られた。プロスペクティブ群でアンケートに回答しなかった患者の理由としては、肝性脳症（２人）、痴呆（１人）、回答拒否（１人）であった。

パイロット群は、患者が受けた治療法によって、肝切除群118人(63.4%)、肝移植群41人(22.6%)、TAE・TAI群22人（11.8%)、その他５人（2.7%)

に分けられた。（図１）肝切除群はその術式によって拡大肝葉切除群 2 人（1.1%）、肝葉切除群 10 人（5.4%）、区域切除群 6 人（3.4%）、亜区域切除群 35 人（18.8%）、部分切除術群 65 人（34.9%）に分けられた。肝移植群は HCC にて肝移植を受けた群 25 人（13.4%）、B 型および C 型肝硬変にて肝移植を受けた群 16 人（8.6%）に分類された。なお、HCC にて移植を受けた群には、中国にて脳死肝移植を受けた後に当科に通院中の患者 2 人（1.1%）も含まれている。その他の群には、HCC 未治療患者 4 名（2.2%）と、B 型肝硬変にて生体肝移植予定の患者 1 名（1.1%）が含まれている。

各群の SF-36 サブスコアを肝切除群 118 例の術式ごとに検討すると、8 つの下位尺度に有意な差を認めなかった。また、肝移植を受けた症例、TAE を施行した症例でも明らかな QOL の差を認めなかった。日本人の標準との比較でも大きな差を認めず、手術症例、肝移植症例、TAE 症例ともに満足のいく QOL が得られていると考えられた。

D．考察

今回、肝癌に対する治療と、それを受けた患者の QOL との関係について、SF-36 日本語版 version1.2 に基づいたアンケート調査を行った。

原発性肝癌に対する外科的治療法は、肝切除と肝移植に大分される。前者は切除する肝臓の範囲によって部分切除、亜区域切除、区域切除、肝葉切除、拡大肝葉切除に分類され、後者は移植される肝臓を提供するドナーによって、生体肝移植と脳死肝移植に分けられる。

我々は肝切除術の術式による術後の QOL の相違に着目したが、一定の傾向は得られなかった。すなわち、肝臓の切除範囲が大きいほど術後の QOL の低下につながる、といった傾向は見られなかった。

肝切除術の術式は、数や大きさ、位置といった腫瘍自体の条件と、血清アルブミン値やプロトロンビン時間などに代表される肝臓自体の機能の条件によって選択される。肝機能が良好な場合は肝臓を大きく切除することが可能であり、逆に肝機能低下が著しい場合は切除可能な範囲は限定されてしまう。患者の QOL が肝切除術の術式だけでなく肝機能にも影響を受けている可能性があることを考えると、肝切除術の術式と術後の QOL の関連を論じるには、患者の肝機能についても考慮する必要があると考えられる。

肝移植については、原発性肝癌に対して肝切除術を行った患者と、B 型および C 型肝硬変にて肝移植を受けた患者を対象としてアンケート調査を行い、肝切除術に劣らない結果が得られた。肝移植後は肝切除以上に頻繁な外来通院や血液検査が必要となり、免疫抑制剤の服薬による感染症なども問題となるが、患者自身が感じている QOL は、肝切除術を受けた患者の QOL と大差がなかった.

E．結論

原発性肝癌に対する肝切除術においては、肝臓の切除範囲の大きさと、術後の QOL の低下には関連がないことが示唆された。一方、原発性肝癌に対する肝移植については、術後の QOL の面で肝切除術に劣らない結果が得られた。今後もプロスペクティブスタディによる経時的な変化を調査することで検討を加えてゆくことが望まれる。

原発性肝癌に対する治療法と肝癌患者の QOL の関係については、多施設間の大規模な調査によって解明されることが期待される。

なお、原発性肝癌に対する外科的治療と内科的治療の比較を行うには、今回当科にて施行したアンケート調査のみでは不十分であり、多施設間の調査による分析が待たれる。

F．健康危険情報

特になし

G．論文発表

1．論文発表

1.Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Liver Tumors in Asia, MALIGNANT LIVER TUMORS, Current and Emerging Therapies 2nd Edition (Chapter 33) , P-A Clavien Ed. pp..427-438, Jones & Bartlet, Sudbury, MA, 2004

2.Wei Tang, Kenji Miki, Norihiro Kokudo, Yasuhiko Sugawara, Hiroshi Imamura, masami Minagawa, Lian-Wen Yuan, Shin Ohnishi, Masatoshi Makuuchi. Des-gamma-carboxy prothrombin in cancer and non-cancer liver tisuue of patients with hepatocellular carcinoma. Int J Oncol 22(5):969-975, 2003

3.Yasuhiko Sugawara, Masatoshi Makuuchi, Junichi Kaneko, Nobuhisa Akamatsu, Hiroshi Imamura, Norihiro Kokudo. Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. Liver Transpl 9:1181-1184, 2003

4.Masami Minagawa, Masatoshi Makuuchi, Tadatoshi Takayama, Norihiro Kokudo. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 238:703-710, 2003

5.Imamura H. Seyama Y. **Kokudo** N. Maema A. Sugawara Y. Sano K. Takayama T. Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. Archives of Surgery. 138(11):1198-206, 2003

6.Norihiro Kokudo, David R. Vera, Keiichiro Tada, Mitsuru Koizumi, Makoto Seki, Toshiki

Matsubara, Hirotoshi Ohta, Toshiharu Yamaguchi, Takashi Takahashi, Toshifusa Nakajima, Tatsuichiro Muto. Predictors of successful hepatic resection - prognostic usefulness of hepatic asialogycoprotein receptor analysis, World J Surg 26:1342-1347, 2002

2．学会発表

1.國土典宏、大久保貴生、金子順一、佐野圭二、今村　宏、菅原寧彦、幕内雅敏.生体肝移植ドナーの術後長期の QOL について－アンケート調査から,第 21 回日本肝移植研究会ワークショップ、4 月 10-11 日、2003

2.國土典宏、金子順一、菅原寧彦、久富伸哉、幕内雅敏.門脈圧亢進症治療としての生体肝移植の位置づけ.第 32 回日本血管造影 IVR 学会総会、シンポ 3「門亢症に対する IVR の役割」5 月 17 日、2003

3.國土典宏.肝癌治療の進歩－外科的治療.第 123 回日本医学会シンポジウム「ウィルス肝炎」、6 月 12 日、2003

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．その他

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者　門田　守人　大阪大学大学院医学系研究科・病態制御外科学・教授

研究要旨：
肝細胞癌・外科切除術後のQOLの現状の把握とともに、治療後の改善を求めて、これら短期的QOLと長期的QOLの2点に分けて、検討した。短期QOLについては、創部縮小とクリニカルパス導入により改善される可能性があった。長期QOLについては、まず肝細胞癌、特に進行肝細胞癌における治療成績の向上、が問題であった。ただし、その中においても、分子生物学的な手法を用いた症例の個別化による、QOL改善の可能性は残されていると思われた。以上より、肝細胞癌外科治療後のQOLは、特にその長期的QOLの改善について、未だ十分に検討の余地がある。

A．研究目的

肝細胞癌外科手術後のQuality of Life(QOL)については、外科手術後の短期QOLと退院後外来経過観察通院中の長期QOLがある。肝細胞癌・外科切除術後のQOLの現状を把握するとともに、治療後のQOLの改善を求めて、これら2点について検討する。

B．研究方法

1)短期QOL：①創部縮小のために、症例によっては、腹腔鏡補助下肝切除術を施行した。②術後入院日数短縮のために、肝切除術後のクリニカルパスを導入した。

2)長期QOL：①進行肝細胞癌（門脈内腫瘍栓あり、Vp4）の肝切除術後・退院後のQOLについて調査した。②肝細胞癌術後外来通院経過観察についての個別化の可能性について検討した。

C．研究結果

1) ①腹腔鏡補助下肝切除術を導入し、10例の症例に対して、5cmの開腹創で肝切除を施行したところ、術後入院日数は全例において、10日以内であった。②クリニカルパスの導入により、肝切除術後の症例の術後在院日数が短縮した。

2) ①進行肝細胞癌症例では、術後の再発症例が多く、QOLについて論じることのできる症例は、社会復帰のできた無再発症例のみであった。したがって門脈内腫瘍栓を伴うような進行肝癌については、現時点では予後の改善に全力を挙げるべきであり、QOLを論じるには至っていないと考えられた。②肝細胞癌切除術後には、残肝再発をきたす症例ときたさない症例の2つのタイプがあるが、PCRarray、臨床病理学的解析を施行することにより、無再発症例と再発症例を、レトロスペクティブに選別・予測することができた。このことにより、肝細胞癌切除術後の外来通院頻度などを個別化できる可能性が示唆された。

D．考察

肝細胞癌外科治療後のQOLについては、短期的QOLと長期的QOLの2点がある。短期的なQOLの改善については、手術術式、術後管理の改善と、患者・看護師・医師の連携により十分に期待できる。その一方で、長期的QOLの改善のためには、肝細胞癌の治療成績のさらなる向上と、分子生物学的な手法を用いた個々の症例における肝細胞癌の特性と個別化を図る必要があると考えられた。

E．結論

肝細胞癌外科治療後のQOLは、特にその長期的QOLの改善について、未だ十分に検討の余地がある。

F．健康危険情報

なし。

G．論文発表

1．論文発表

1）Yamamoto S., (Tomita Y), Nakamori S., (Hoshida Y), Nagano H., Dono K., Umeshita K., Sakon M., Monden M., (Aozasa K): Elevated expression of valosin-containing protein (p97) in hepatocellular carcinoma Is correlated with increased incidence of tumor recurrence. J Clin Oncol 21(3), 447-452, 2003.

2）Xu X., Yamamoto H., Sakon M., Yasui M.,

Ngan Y. C., Fukunaga H., (Morita T.), Ogawa M., Nagano H., Nakamori S., Sekimoto M., Matsuura N., Monden M.: Overexpression of CDC25A phosphatase is associated with hypergrowth activity and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas. Clinical Cancer Research 9, 1764-1772, 2003.

3) Kurokawa Y., (Matoba R.), Takemasa I., Nakamori S., Tsujie M., Nagano H., Dono K., Umeshita K., Sakon M., (Ueno N.), (Kita H.), (Oba S.), (Ishii S.), (Kato K.), Monden M.: Molecular features of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a PCR-array gene expression profiling study.. J Hepatol 39(6), 1004-1012, 2003.

4) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. Ann Surg Oncol 10(10),1184-1190,2003

5) 永野浩昭、丸橋　繁、左近賢人、門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. 消化器科 37(4), 412-418, 2003.

6) 永野浩昭、左近賢人、門田守人: 肝細胞癌の治療方針. コンセンサス癌治療 2(3), 140-143, 2003.

7) 永野浩昭、左近賢人、堂野恵三、梅下浩司、中森正二、門田守人: 多様化する肝癌治療法　2.外科手術の展開. Frontiers in Gastroenterolgy 8(2), 37-44, 2003.

8) 丸橋繁、左近賢人、宮本敦史、永野浩昭、門田守人：StageⅣ肝癌に対する治療. 外科治療 89(2), 176-180, 2003

2. 学会発表

1) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: Different effects of interferon-α and -β in combination with anti-cancer drugs on human hepatocellular carcinoma cell lines. Society of Surgical Oncology 56th Annual Cancer Symposium 2003. 3.5-3.9. (Los Angeles, CA (USA))

2) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Yamamoto T., Ota H., Namakoro M., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M.: The differences of the signaling and response to type I interferons in hepatocellular carcinoma cell lines. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease 2003. 10.24-10.28. (Boston, USA)

3) 黒川幸典、(的場　亮)、中森正二、永野浩昭、堂野恵三、梅下浩司、左近賢人、(大羽成征)、(石井　信)、(加藤菊也)、門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の悪性度診断－術後早期残肝再発危険群の予測から－. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6.4-6.6. (札幌)

4) 黒川幸典、中森正二、竹政伊知朗、永野浩昭、堂野恵三、梅下浩司、左近賢人、(石井信)、(加藤菊也)、門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内転移再発の遺伝子診断. 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7.16-7.18. (東京)

5) 黒川幸典、(的場　亮)、竹政伊知朗、永野浩昭、堂野恵三、中森正二、梅下浩司、左近賢人、(大羽成征)、(石井　信)、(加藤菊也)、門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内再発高危険群の選別. 第 41 回日本癌治療学会総会 2003. 10.22-10.24. (札幌)

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

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者　兼松　隆之　長崎大学大学院・移植・消化器外科・教授

研究要旨：
肝癌治療周術期のBCAA+Glutamin＋乳酸桿菌による栄養療法がQOL向上に寄与するかどうかを検討した。肝障害度B以下の慢性肝不全群（移植候補）、再発の対する動脈塞栓・動注療法群、肝切除術前症例群に分け発熱・肝機能・腸内細菌について比較し、慢性肝不全群では黄疸の軽減・発熱の消失・腸内細菌叢の正常化が得られた。肝切除症例では細菌叢の正常化が得られた。慢性肝不全群では腸管因子の改善によると思われる細菌叢の正常化・炎症の改善が得られQOL向上に有用と考えられた。他の群では術前短期投与では顕著な改善は少なく長期間の投与・観察が必要である。

A．研究目的

肝癌治療前の栄養療法がQOL向上に寄与するかを検討する。

B．研究方法

平成15年の長崎大学移植消化器外科で治療をうけた肝癌症例を栄養療法の有無で発熱などの治療による反応の軽減について確認する。グループは肝障害度B以下の慢性肝不全群（移植候補）4例、再発の対する動脈塞栓・動注療法4例、肝切除術前症例5例である。このうちBCAA顆粒などの栄養療法の有無とBCAA+Glutamin食品＋乳酸桿菌投与の効果を肝機能、発熱などの炎症反応、腸内細菌について検討した。

（倫理面への配慮）

氏名および疾患名から個人が特定されないように配慮する。（全症例患者の同意を取得している。）

C．研究結果

BCAA顆粒等の投与は各々100、50、40%に見られた。また発熱・腹水・細菌叢以上は50,25, 25%に見られた。全例BCAA+Glutamin食品＋乳酸桿菌投与を行ったが慢性肝不全群では黄疸の軽減・発熱の消失・腸内細菌叢の正常化が得られた。肝切除症例では細菌叢正常化が得られた。

D．考察

慢性肝不全群では腸管因子の改善によると思われる細菌叢の正常化・炎症の改善が得られた。他の群では術前短期投与では顕著な改善は少なく長期間の服用が必要と思われた。

E．結論

術前栄養療法は慢性肝不全併存肝癌における腸管因子を改善させることにより発熱・黄疸を軽減しQOLを向上するかのうせいが示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．論文発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

2．実用新案登録

3．その他

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌に対する生体肝移植と QOL に関する研究

分担研究者　田中　紘一　京都大学大学院・移植免疫学・教授

研究要旨：
1998 年 3 月以降、肝右葉を用いた生体肝移植を開始して以来、成人間生体肝移植数は急激に増加し、そのうち約 3 割が肝細胞癌である。肝細胞癌に対して体肝移植を受けた患者の術後の QOL に関わる要因を探り、過去の症例について、検討を試みた。移植後早期死亡 15%、肝癌の 3 年再発率 18%、C 型肝炎の 3 年再発率 66%、胆道合併症 20%、慢性拒絶反応 2%で、肝癌再発以外に術後早期死亡、C 型肝炎再発、胆道合併症が術後の QOL の低下に大きく関与すると考えられた。

A．研究目的

肝細胞癌患者が生体肝移植を受けた後の QOL に関わる因子を明らかにし、その実情を過去の症例について検討する。

B．研究方法

1998 年 3 月から 2003 年 12 月に、肝細胞癌に対して肝右葉グラフトを用いた生体肝移植を受けた 82 例につき、術後早期死亡率、癌再発、背景疾患の再発率、外科的合併症、グラフト機能異常について、その頻度、危険因子を検討した。

（倫理面への配慮）

個人を特定できるようなデータはみられないため、特になし。

C．研究結果

術後早期死亡 18%、肝癌の 3 年再発率 18%、 C 型肝炎の 3 年再発率 66%、胆道合併症 20%、慢性拒絶反応 2%であった。

D．考察

肝細胞癌に対する生体肝移植後は、癌再発のみならず、術後早期死亡、C 型肝炎の再発や外科的合併症も比較的多く、術後の QOL に大きくかかわる因子と考えられた。

E．結論

肝細胞癌患者に対する生体肝移植後の患者ケアには、癌再発以外に C 型肝炎の再発や外科的合併症も多いことを念頭に置くべきである。

F．健康危険情報

G．論文発表

1．論文発表

肝細胞癌に対する生体肝移植と CLIP　score
肝胆膵 48 巻 1 号 27-33,2004

2．学会発表

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

2．実用新案登録

3．その他

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

SF-36を用いた肝硬変・肝がん合併肝硬変患者におけるQOL評価の検討

分担研究者　森脇　久隆　岐阜大学医学部・臓器病態学講座消化器病態学分野・教授

研究要旨：SF-36を用いて肝硬変・肝がん合併肝硬変患者のQOLを評価をしたところ、健常人に比較していずれも有意なQOLの低下を認めた。また、肝硬変や肝がんの進行に伴い患者の有意なQOLの低下を認めた。しかし、肝硬変患者と肝がん合併肝硬変患者のQOLに有意な差を認めず、肝がん合併肝硬変患者のQOLはがんの進行度よりもその背景にある肝障害の程度がより大きい寄与因子であることが示唆された。

共同研究者
三輪佳行　岐阜大学医学部生体支援センター助手
白木　亮　岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野大学院生

A. 研究目的

近年、慢性疾患患者の治療目標として延命のみだけでなく、QOL（Quality of life）の維持や改善に重点がおかれるようになり、患者の主観的健康度を数量化したSF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）が指標として広く活用されている。SF-36を用いたQOLの評価は、肝疾患では、福原らによってC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患患者において報告されている。しかし、QOLの概念はがんの領域から発展してきたものであるにもかかわらず、肝がん患者におけるSF-36によるQOL評価の報告は少ない。今回、我々は肝硬変患者ならびに肝がん患者に対してSF-36によるQOLの評価を行い、肝がん患者のQOLを肝硬変患者と比較検討した。さらに身体計測や血液検査を行い、肝硬変患者・肝がん患者のQOLに影響をおよぼす因子を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：肝硬変患者22名（平均年齢64±3歳、男性15名、女性7名、病因　C型肝炎ウイルス:18名、B型肝炎ウイルス:1名、アルコール:3名、Child-Pugh分類　A: 12名、B: 8名、C:2名）および、肝がん合併肝硬変患者22例（平均年齢70±2歳、男性12名、女性10名、病因　C型肝炎ウイルス:18名、B型肝炎ウイルス:4名、Child-Pugh分類　A: 8名、B:11名、C:3名、肝がん進行度分類　㈱:1名、㈱:9名、㈱:8名、㈱:4名）。なお、患者に研究の趣旨とプライバシーの保護につき説明し同意の上、研究に参加して頂いた。

方法：対象者に身体計測、血液検査およびQOL評価を行った。身体計測では身長、体重、上腕周囲長（arm circumference: AC）、上腕三頭筋皮下脂肪厚（triceps skinfold thickness: TSF）を測定し、BMI（body mass index）ならびに上腕筋囲（arm muscle circumference: AMC）を算出した。また、TSF、AMCについては、それらの実測値を『日本人の新身体計測基準値JARD2001』の各中央値で除して%TSF、%AMCを求めた。血液検査は、早朝空腹時に血清アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間を測定し、その結果と臨床所見によりChild-Pugh scoreを算出した。QOL評価は、対象者44名にSF-36を自己記入形式で調査した。SF-36は身体機能（Physical Function: PF）、日常役割機能（身体）（Role-Physical: RP）、体の痛み（Body Pain: BP）、全体的健康感（General Health: GH）、活力（Vitality: VT）、社会生活機能（Social Functioning: SF）、日常役割機能（精神）（Role-Emotional: RE）、心の健康（Mental Health: MH）の8つのサブ・スケールについてスコア化し評価した。肝硬変患者、肝がん合併肝硬変患者、健常者のサブ・スケールを3群間において比較検討した。なお、健常者の値は対象者の平均年齢と対応するデーターをSF-36日本語版マニュアルversion1.2より引用した。また、肝硬変、肝がん合併肝硬変患者それぞれにおいてChild-Pugh分類間で、肝がん合併肝硬変患者においてはがんの進行度分類で多群間の比較検討をした。

C. 研究結果

1)健常者・肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者におけるSF-36scoreの比較

健常者・肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者においてSF-36の8サブ・スケールを比較したところ、肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者では健常者と比較して、すべてのサブ・スケールで低値であった。特に肝硬変患者ではRP、GH、VT、RE、MHの5つのサブ・スケールで、肝がん合併肝硬変患者ではPF、RP、GH、VT、RE、MHの6サブ・スケールで有意な低下を認めた。しかし、肝硬変患者と肝がん合併肝硬変患者間では有意な差を認めなかった（図1）。

2)肝硬変患者、肝がん合併肝硬変患者における Child-Pugh 分類による SF-36score の比較

肝硬変患者を Child-Pugh 分類別で比較したところ、PF、RP、BP、GH、RE で Child の悪化に伴い、各サブ・スケールでのスコアの低下をみた。また、肝がん合併肝硬変患者を Child-Pugh 分類別で比較したところ、PF、BP、SF、RE、MH で Child の悪化に伴い、各サブ・スケールでのスコアの低下をみた（図 2）。

3)肝がん合併肝硬変患者におけるがん進行度分類による SF-36score の比較

肝がん合併肝硬変患者をがん進行度分類別で比較したところ、PF、VT、SF ではがんの進行度が進むにつれて、QOL の低下を認めた。また、その他のサブ・スケールでもがんの進行度の悪化に伴い、QOL は低下する傾向にあった（図 3）。

D. 考察

近年、慢性疾患患者の治療目標として延命のみだけでなく、QOL の維持や改善に重点が置かれるようになっている。QOL の評価法として福原らは 1991 年に IQOLA（International Quality of Life Assessment）が開始した SF-36 を日本語訳し、異文化における適合性の検討ならびに計量心理学的な検定を行い、日本人においても信頼性及び妥当性があることを確認している。SF-36 は 36 項目 8 サブ・スケールから構成され、身体・心理・社会的な側面における健康状態を評価できる多次元的な指標となっているだけでなく、年齢、病気、治療に限定されない包括的な健康概念を測定することが可能である。

SF-36 を用いた慢性肝疾患患者の QOL の評価は、福原ら、Bonkovsky ら、Marchesini らによって健常人より低下していると報告されている。今回我々の検討でも、肝硬変患者の QOL は健常者と比較していずれのサブ・スケールにおいても低値であり、さらに Child の悪化に伴い QOL は低下していた。

また、今までに本邦では SF-36 を用いた肝がん患者の QOL の評価の報告はない。今回、我々は SF-36 を用いて肝がん合併肝硬変患者の QOL を肝硬変患者の QOL と比較検討した。その結果、肝がん合併肝硬変患者では背景にある肝硬変の病態の悪化やがんの進行により QOL は低下する傾向にあるが、いずれのサブ・スケールにおいても肝硬変患者との差を認めなかった。さらに重回帰分析の結果、肝がん合併肝硬変患者の QOL に影響を及ぼす寄与因子は、肝がんの進行度より肝硬変の病態によるところが大きかった（表 1）。

現在肝がんの治療は、内科的治療として経皮的エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法、経カテーテル的肝動脈塞栓療法ならびに肝動注化学療法、外科的治療として肝部分切除、区域切除、肝移植と確立されてきている。今後、その治療評価も延命だけでなく、QOL の維持や改善に重点がおかれるようになると考えられ、その背景にある肝硬変の病態をより評価する必要があることが示唆された。

E. 結論

SF-36 を用いた QOL の評価では、肝がん合併肝硬変患者の QOL は肝硬変患者の QOL と同等であり、がんの進行度より肝障害の程度がより大きな寄与因子であることが示唆された。したがって肝がんの治療にあたっては、治療の評価として延命のみならず、QOL の維持や改善が必要で、その背景にある肝障害の程度を評価する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

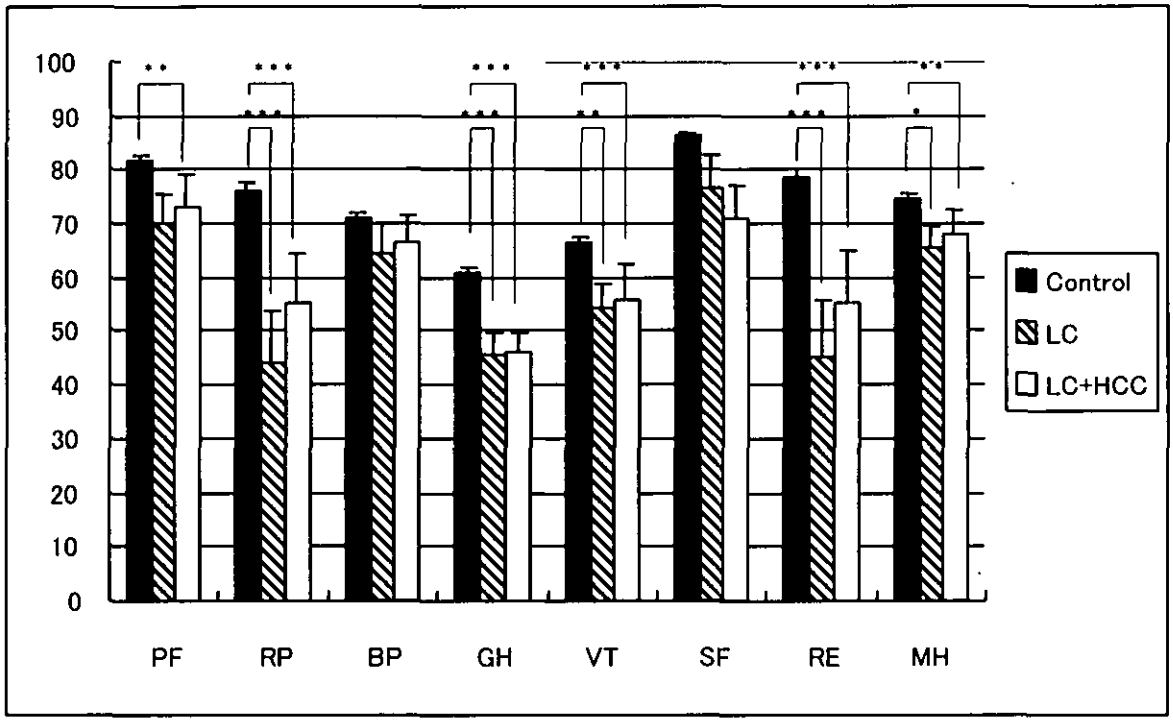
特に記載することなし

G. 研究発表

特に記載することなし

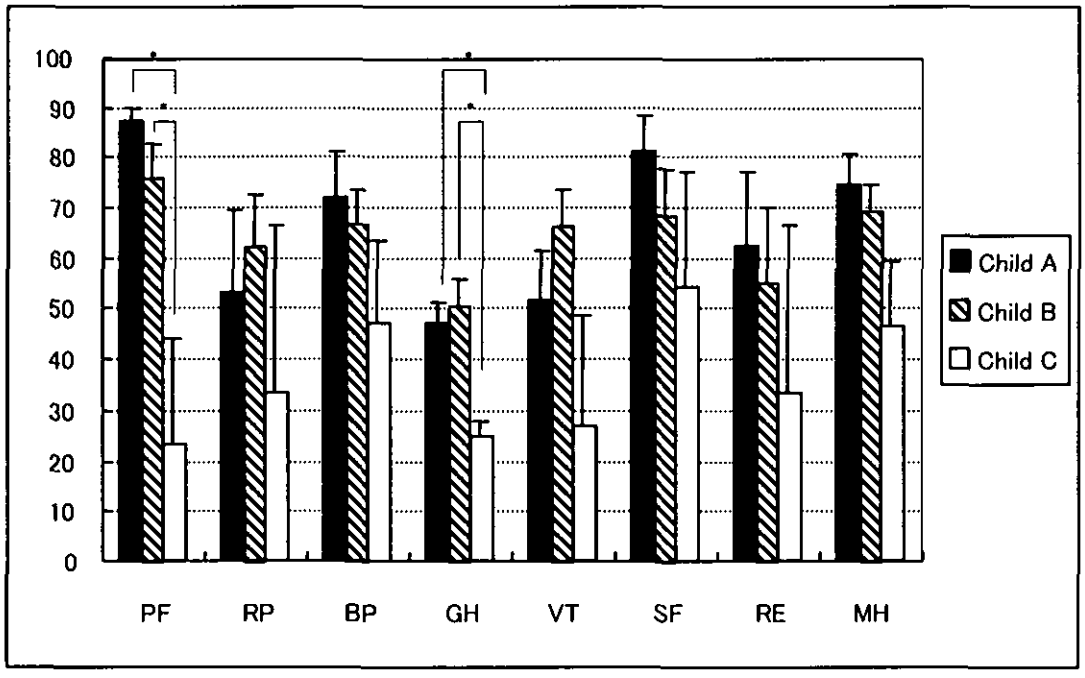
H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載することなし



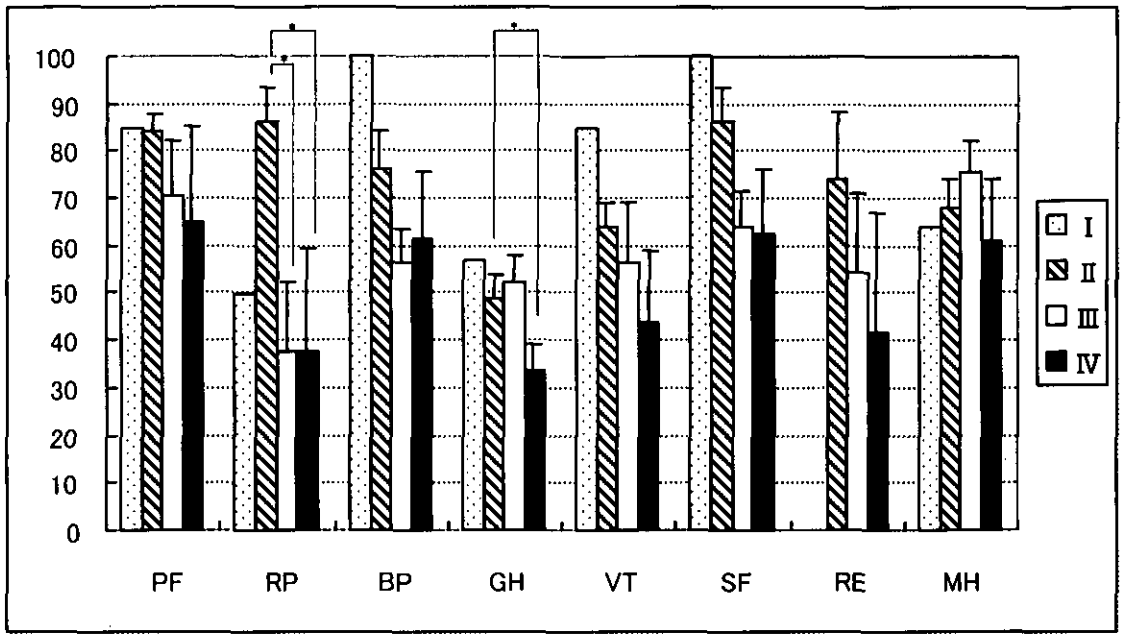
＊ P<0.05　＊＊ P<0.01　＊＊＊ P<0.001

図１．各疾患群による SF-36 Score の比較



＊ P<0.05

図２．肝がん合併肝硬変患者におけるChild分類によるSF-36 Score の比較



＊　P<0.05

図３．肝がん合併肝硬変患者におけるがん進行度分類によるSF-36 Scoreの比較

目的変数：SF36 scores (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH)

説明変数：Child scores, Albumin, %TSF, %AMC, 肝癌進行度, 年齢

目的変数	Step No.	説明変数	標準回帰係数	P値
PF	1	Child scores	-0.773	<0.0001
GH	1	Child scores	-0.463	0.03
SF	1	Child scores	-0.456	0.03

表１．肝がん合併肝硬変患者におけるStepwise regression

厚生労働科学研究補助金　（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

① 肝がん患者の栄養状態と QOL の関連
② 肝がんの再発形式を規定する宿主要因の検討

分担研究者　藤原　研司　埼玉医科大学・消化器・肝臓内科・主任教授

研究要旨：

① 肝癌患者ではがん治療に要する入院期間が QOL に影響する。栄養状態が不良の患者は，治療後に合併症を併発する頻度が高いため，入院期間が延長する可能性がある。そこで，2004 年 1 月から 3 月に肝動脈塞栓術（TAE）の目的で入院した肝がん患者 28 人を対象に，各種栄養指標と入院期間の関連を検討し，栄養状態が QOL に及ぼす影響を検討した。今回の検討では全例が肝硬変を有し，Child-Pugh スコアが grade A または B であった。他の合併症を併発した症例が存在せず，血清アルブミン濃度，コリンエステラーゼ値，コレステロール濃度，末梢血リンパ球数と入院期間との間には関連が認められなかった。医療経済的にも入院期間は重要な検討課題であり，今後，症例数を増やして栄養状態との関連を検討する予定である。

② 肝がん患者では治療後の再発が不可避である。しかし，再発が生じるまでの期間は症例によって異なっており，その時期を予測することは患者の QOL を向上させる観点からも重要である。従来，肝がんの再発形式は，主としてがんの分化度により規定されると考えられてきたが，Th1 免疫応答を介する腫瘍免疫もこれに関与する可能性がある。Osteopontin は Th1 系免疫応答の開始に必須の cytokine であり，その promoter 領域の塩基配列を解析したところ，nt -443 に肝炎活動性を規定する可能性がある単塩基変異（SNP）を見出した。現在，肝がん患者を対象にこの SNP を解析しており，これが再発形式を規定する宿主要因になり得るかにつき検討している。

＜研究協力者＞

中村　有香　埼玉医科大学・消肝内科・助手
赤松　雅俊　埼玉医科大学・消肝内科・助手
中山　伸朗　埼玉医科大学・消肝内科・助手
持田　　智　埼玉医科大学・消肝内科・教授

① 肝癌患者の栄養状態と QOL の関連

A. 研究目的

肝がん患者ではがん治療に要する入院期間がQOLに影響する。栄養状態が不良の患者は，治療後に合併症を併発する頻度が高いため，入院期間が延長する可能性がある。そこで，肝がん患者の栄養状態が患者の QOL に及ぼす影響を，入院期間に着目して検討した。

B. 研究方法

2004 年 1 月から埼玉医科大学消化器・肝臓内科に肝がん治療目的に入院した患者を対象とした。栄養状態を表す調査項目は，身長，体重，アルブミン，コリンエステラーゼ，総コレステロールおよび中性脂肪の血清濃度，尿中尿素窒素量，BTR （BCAA/Tyr），TSF（上腕三頭筋部皮肥厚），末梢血リンパ球数を入院時に測定した。これら栄養指標およびその他の肝機能検査指標と入院期間との関連に関して t-検定および Mann-Whitny の U 検定によって解析した。

C. 研究結果

1) 患者内訳：2004 年 1 月 1 日から 2 月 29 日までに 35 人（平均年齢 70 才，男 25 例，女 10 例）の肝がん患者が入院した。全例が非がん部は肝硬変の症例であり，成因は C 型 31 例，B 型 2 例，非 B 非 C 型 2 例であった。Child-Pugh スコア別では grade A 27 例，B 2 例で，C の症例は存在しなかった。28 例では肝動脈塞栓術（TAE）を 7 例ではラジオ波焼灼療法（RFA）を実施した。栄養に関与する指標〔中央値（平均±標準偏差）〕，体重 58.8 kg （58.8±11.0），

血清コリンエステラーゼ値 2,910 IU（2996±1278），アルブミン濃度 3.9 mg/dL（3.8±0.6），総コレステロール濃度 151 mg/dL（158±30），末梢血リンパ球数 1,068 /mm^3（1138±493）であった。

2) 栄養項目と入院期間の関連：RFA 症例が少数であったため，TAE 症例に限定して検討した。入院期間との相関を見ると，血清アルブミン濃度（≥ 3.9 mg/dL）：p=0.9648，コリンエステラーゼ値（≥ 2,910 IU）：p=0.5078，コレステロール濃度（≥ 151 mg/dL）：p=0.1779 末梢血リンパ球数（≥1,068 /mm^3）：p=0.5078 であり，いずれも関連は認められなかった。

D. 考察と結語

今回の検討では各種栄養項目で入院期間に関連しているものはなかった，症例数がまだ少ない為と推測され，今後症例を増やして検討を行っていく予定である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 論文発表

1. 論文発表

   未投稿

2. 学会発表 未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

② 肝がんの再発形式を規定する宿主要因の検討

A. 研究目的

肝がん患者では治療後の再発が不可避である。しかし，再発が生じるまでの期間は症例によって多彩であり，その時期を予測することは患者の QOL を向上させる観点からも重要である。従来，肝がんの再発形式は，主としてがんの分化度により規定されると考えられてきたが，Th1 免疫応答を介する腫瘍免疫もこれに関与する可能性がある。

Osteopontin は RGD 配列を有する細胞外 matrix であるが，Th1 免疫応答の開始に必須の cytokine としても作用する。障害肝では活性化した Kupffer 細胞，肝 macrophage，星細胞にその発現が認められるが，その程度に応じて Th1 免疫応答が制御されている可能性がある。Th1 免疫応答の程度は，C 型慢性肝炎では肝炎活動性から推定することが可能である。そこで C 型慢性肝炎の患者を対象に，同遺伝子の promoter 領域の遺伝子配列を解析し，肝炎活動性と関連する単塩基変異（SNP）を解析することで，Th1 免疫応答を規定する宿主因子の候補を探求した。

B. 研究方法と成績

対象は遺伝子解析に同意の得られた C 型慢性肝炎 176 例で，末梢血単核球から DNA を抽出した。先ず，20 例で，nt -27~-638, nt -236~-733, nt –595~-1,203, nt -1,153~-1,880 の領域を PCR で増幅し，direct sequence 法により塩基配列を解析した。その結果，nt -156, -443, -616, -1,478 の 4 ヶ所に SNP を見出した。これら SNP に関して，夫々の primer 及び invader probe を設計し，156 例を対象に invader assay を実施することで，各 SNP の allele を決定した。

nt -443 以外の 3 種類の SNP には D'及び r^2 が 0.9 以上の不均衡が認められ，互いに連鎖していた。nt -433 の SNP の各 allele の頻度は，C/C が 17%，C/T が 51%，T/T が 32%であった。連鎖の認められた SNP では，nt -1,748 の allele は G/G が 3%，G/A が 40%，A/A が 57%であり，nt -616 の T/T, T/G, G/G および nt -156 の G/G, G/-，-/-の頻度が夫々同等であった。

C 型慢性肝炎の活動性は血清 ALT 値を基に分類した。肝庇護薬の投与なしで血清 ALT 値が 2 年以上にわたって正常値（30 IU/L 以下）を持続していた 16 例を低活動群とした。同様に無治療で血清 ALT の最高値が 80 IU/L 以下であった 19 例を中活動群，一方，治療の有無に拘わらず 80 IU/L 以上を呈した 60 例を高活動群と分類した。肝庇護療法を受けていて，血清 ALT の最高値が 80 IU/L 以下であった 81 例は解析から除外した。

連鎖の認められた nt -156, -616, -1,748 の SNP は各 allele と肝炎活動性の間に関連は認められなかった。一方，nt -443 の SNP に関しては，T/T および C/T の頻度が低活動群は 13%と 75%，中活動群が 45%と 45%，高活動群は 44%と 40%であり，低活動群と高活動群の間に有意差が認められた（$p<0.05$）。また，多重ロジスティック解析でも nt -443 の SNP は，肝炎活動性に寄与する有意の要因として抽出された。

C. 考案と結語

Osteopontin 遺伝子の promoter 領域における nt -443 の SNP は Th1 免疫応答を介して肝炎の重症化を規定している宿主要因である可能性がある。現在，この SNP に関して promoter assay を実施しており，osteopontin 発現との関連を明らかにする予定である。また，肝がん患者を対象にこの SNP を解析しており，その allele と再発形式の関連を評価することで，治療後の予後

予測に繋がる宿主要因を探索する予定である。

E. 健康危険情報　特になし

F. 論文発表

1. 論文発表

Mochida S. *et al.* Genetic Polymorphisms in Promoter Region of Osteopontin Gene May be a Marker Reflecting Hepatitis Activity in Chronic Hepatitis C Patients. ***Biochem Biophys Res Commun*** *313: 1079-1085, 2004.*

2. 学会発表

Matsui A, *et al.* Genetic Polymorphisms in Promoter Region of Osteopontin Gene as a Marker to Determine Hepatitis Activity in Patients with Chronic Hepatitis C. ***54th Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases,*** *Boston, Oct, 2003.*

内藤雅之, *et al.* C 型慢性肝炎における活動性を規定する要因としての osteopontin promoter 領域の SNP. ***第39回日本肝臓学会総会,*** *福岡, 2003年5月.*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得　　出願番号：P2003332067
   2003 年 9 月 24 日
2. 実用新案登録　なし
3. その他