肝癌患者のQOL向上に関する研究

平成１５年度ﾊﾟｲﾛｯﾄ&ﾌﾟﾛｽﾍﾟｸﾃｨﾌﾞ・ｽﾀﾃﾞｨ

症例基礎データ調査用紙

三号用紙

記載年月日	平成　　年　　月　　日

施設名・科名

1	施設番号		
2	カルテ番号		
3	ID番号		

番号	回答記入欄	
4	ふりがな	
5	患者氏名	
6	性別	1. 男　　2. 女
7	生年月日（西暦）	年　　月　　日

番号		回答記入欄
8	臨床診断	0. 不明 1. B型肝炎 2. C型肝炎 3. 自己免疫性肝炎 4. PBC 5. PSC 6. アルコール性肝障害 7. NASH 8. その他 （　　）

番号	回答記入欄	
9	肝癌の有無（含既往）	0. 不明 1. なし 2. あり、初回治療前 3. あり、初回治療後
10	癌告知	0. 不明 1. 告知済み 2. 告知していない
11	慢性肝炎肝硬変の有無	0. 不明 1. なし 2. 慢性肝炎 3. 肝硬変

番号	回答記入欄	
12	初めての肝癌のStage	0. 不明 1. Stage I 2. Stage II 3. Stage III 4. Stage IV A 5. Stage IV B
13	初めての肝癌の臨床診断日（西暦）	年　　月　　日
14	肝癌症例臨床診断	0. 不明 1. 肝細胞癌 2. 胆管細胞癌 3. 胆管嚢胞腺癌 4. 混合型 5. 肝芽腫 6. 肉腫 7. その他

番号		回答記入欄
15	臨床・検査所見	肝性脳症　　度
16		腹水　1なし　2軽度　3中等度以上
17		コントロール　1可　2不能
18		T-Bil　(　　)mg/dl
19		Alb　(　　) g/dl
20		ICG　R15 (　　) %
21		PT時間　(　　) 秒
22		PT活性値 (　　) %
23		栄養　0不明　1良　2可　3不良
24		HBsAg　0不明　1陰性　2陽性　3保留
25		HBsAb　0不明　1陰性　2陽性　3保留
25-2		HBcAb　0不明　1陰性　2陽性　3保留
26		HCVAb　0不明　1陰性　2陽性　3保留
26-2		HCV-RNA0不明　1陰性　2陽性　3保留

番号		回答記入欄
27	肝障害度	0. 不明 1. A 2. B 3. C
28	Child－Pugh スコア	0. 不明 1. Grade A 2. Grade B 3. Grade C
29		（　　点）

番号			
30	肝以外の合併病変	食道静脈瘤	0. 不明 1. なし 2. あり
31		その他	

肝癌患者のQOL向上に関する研究

四号用紙

平成15年度パイロット&プロスペクティブ・スタディ治療内容

（一回の治療毎に新たな用紙一枚に記入して下さい

1	施設番号		

2	カルテ番号	
3	ID番号	

番号	回答記入欄	
4	ふりがな	
5	患者氏名	

番号	回答記入欄	
6 7 8 9 10 11 12 13 14	臨床・検査所見	肝性脳症　　度 腹水　1なし　2軽度　3中等度以上 コントロール　1可　2不能 T-Bil　(　　)mg/dl Alb　(　　)g/dl ICG　R15　(　　)% PT時間　(　　)秒 PT活性値　(　　)% 栄養　0不明　1良　2可　3不良
15	治療前肝障害度	0. 不明 1. A 2. B 3. C
16 17	治療前Child－Pugh スコア	0. 不明 1. Grade A 2. Grade B 3. Grade C (　　点)

番号	回答記入欄	
18	主腫瘍最大径(Image-size)	0. 不明 1. (　　) cm
19	腫瘍の数	0. 不明 1. 1個 2. 2個 3. 3個 4. 4個 5. 5個 6. 6個以上
20	門脈侵襲度	0. 不明 1. Vp0 2. Vp1 3. Vp2 4. Vp3
21	肝静脈侵襲度	0. 不明 1. Vv0 2. Vv1 3. Vv2 4. Vv3
21-2	胆管侵襲	0. 不明 1. なし(B_0) 2. あり(B_1以上)
22	肝外転移の所見	0. 不明 1. なし 2. 肺 3. 骨 4. 副腎 5. リンパ節 6. 脳 7. 腹膜 8. その他(　　)

手術

番号	回答記入欄		
23	手術日	(西暦) 年　月　日	
24	肝切除	0. 不明 1. なし 2. 拡大肝葉切除 3. 肝葉切除 4. 区域切除 5. 亜区域切除 6. 部分切除 7. その他(　　)	
25	肉眼分類	肝細胞癌	0. 不明 1. 小結節境界不明腺型 2. 単純結節型 3. 単純結節周囲増殖型 4. 多結節癒合型 5. 浸潤型 6. 結節型 7. 塊状型 8. びまん型 9. その他(　　)
26		肝内胆管癌	0. 不明 1. 腫瘤形成型 2. 胆管浸潤型 3. 胆管内発育型 4. 腫瘤形成型と胆管浸潤型の混合 5. 胆管浸潤型と胆管内発育型の混合 6. 腫瘤形成型と胆管内発育型の混合 7. その他(　　)
27	切除された主腫瘍最大径		0. 不明 1. (　　) cm
28	腫瘍の数		0. 不明 1. 1個 2. 2個 3. 3個 4. 4個 5. 5個 6. 6個以上
29	Stage分類		0. 不明 1. I 2. II 3. III 4. IVA 5. IVB
30	手術の治癒度	肝細胞癌	0. 不明 1. 治癒度A1 2. 治癒度A2 3. 治癒度B 4. 治癒度C
31		肝内胆管癌	0. 不明 1. 治癒度A 2. 治癒度B 3. 治癒度C

手術以外の治療

番号	回答記入欄		
32	治療日	(西暦) 年　月　日	
33	治療法		1. 肝動脈塞栓療法 2. Chemo lipiodolization 3. 化学療法 薬剤名 (　　) (　　) (　　) 4. エタノール注入療法 5. Microwave凝固壊死療法 6. ラジオ波焼灼療法 7. 放射線療法 8. 温熱療法 9. 免疫療法 10. その他(　　)
34	化学療法の場合	投与経路	0. 経静脈 1. 肝動脈内 2. 門脈内 3. 経口的 4. 坐薬 5. その他(　)
35		留置カテーテルによる治療	0. 実施せず 1. 実施
36	局所療法の場合	実施方法	0. 不明 1. 経皮的 2. 開腹又は開胸 3. 経皮開腹併用 4. 腹腔鏡下 5. その他(　　)
37		腫瘍数	0. 不明 1. 1個 2. 2個 3. 3個 4. 4個 5. 5個 6. 6個以上
38		治療した腫瘍最大径	0. 不明 1. (　　) cm
38-2	Stage分類		0. 不明 1. I 2. II 3. III 4. IVA 5. IVB
39	総合評価		0. 不明 1. CR 2. PR 3. MR 4. NC 5. PD

Ⅲ．分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（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　小俣政男　東京大学大学院医学系研究科消化器内科　教授

研究要旨：肝癌の存在および治療が慢性肝疾患患者の生活の質（QOL）に与える影響を評価するため、慢性肝疾患にて当科外来に通院中の（肝癌の診断歴がない）患者、初めて肝癌を指摘された未治療の患者、及び1999年2月から2001年1月まで当科にて経皮的局所療法（PEITまたはRFA）を受けた肝癌患者（当科にて実施されたPEITとRFAのRandomized studyに含まれた患者）で現在外来通院中の患者、の3群を対象とし、SF-36の質問票に回答して頂いた。各群のQOLを評価し、QOLに影響を与える因子を解析した。得点は年齢・性をマッチさせた一般日本人集団における偏差得点で表した。QOL得点は3群とも同様の傾向を認め、8個のドメイン中6個で50点を下回った。3群間で平均得点の差はほとんどなかった。これにより慢性肝疾患患者は一般人口よりQOLが低いことが示唆された。全例を対象に癌の状態、腹水の状態、肝機能パラメータにて重回帰分析を行った結果、癌の状態よりも、高T.Bilや低Albが、より多くのドメインで低QOL得点と有意な相関を示した。慢性肝疾患においては、癌の有無や状態より、背景肝機能が、QOLにより大きな影響を与えることが示唆された。今後は前向きの研究が必要と考えられた。

〈研究協力者〉
建石 良介 東京大学消化器内科 医員
近藤 祐嗣 東京大学消化器内科 大学院生

A. 研究目的

慢性肝疾患（Chronic liver disease; CLD）および肝癌（Hepatocellular carcinoma; HCC）患者に対しては、疾患自体の適切な治療のみならず、患者のQOLを維持することが求められるが、肝癌の存在および治療が慢性肝疾患患者のQOLに及ぼす影響については明らかではない。そこで、慢性肝疾患にて当科外来通院中の肝癌のない患者（CLD群）、初発肝癌で未治療の患者（Untreated HCC群）、及び当科にて1999年から2001年の間に経皮的局所療法を受けた患者（Treated HCC群）の3群でQOLを評価し、肝癌がQOLに与える影響を解析することを目的とした。

B. 研究方法

アンケートは主に外来受診時に外来主治医が実施したが、一部の患者では入院中に実施した。治療法、肝機能等の因子がQOLに与える影響を解析した。

（倫理面への配慮）

対象患者には、研究目的やプライバシーへの配慮等を詳細な文書にて説明し、研究参加の承諾を得た。

患者のプライバシーに配慮するため、アンケート用紙は無記名とした。アンケートの実施（主に外来主治医）とデータ解析は別の医師が担当し、実施医が解析に参加しないようにした。回収後は患者をID化して取り扱い、回答内容やQOLスコアがどの患者のものが特定されないように配慮した。

C. 研究結果

CLD群97人、Untreated HCC群30人は2005年1月から6月の間に回収した。Treated HCC群97人は昨年の分担研究にて回収していたものを用いた。

SF-36のQOLスコアは、年齢性別をマッチさせた一般日本人集団における偏差得点で表した。

8つのQOLドメインのうちPhysical Function、Bodily painは3群とも平均で50点を超えたが、他の6ドメインで50点を下回った。

3群間では有意差はほとんどなかった（Social FunctionのみCLD群とUntreated HCC群で比較し有意にUntreated HCC群が低値であった）。

次に全対象において、群別、肝癌の有無及びコントロールの可否、肝機能パラメータ（T.Bil, Alb, PLT, PT）、腹水コントロールの可否、を独立変数に、各ドメインの得点を従属変数とし重回帰分析を行ったところ、群別では優位な相関は認めず、癌の有無及びコントロールの可否は、Bodily Pain, Social Functionの2ドメインで低得点と有意な相関を示した。一方、

高 T.Bil は Physical Function, Role Physical, Social Function の3ドメインで、低 Albは Role Physical, Vitality, Role Emotional ,Mental Health の 4 ドメインで、それぞれ低得点と有意な相関がみられた。

D. 考察

慢性肝疾患、肝癌患者の QOL は一般健康集団と比較すると低いと考えられた。肝癌の有無が慢性肝疾患患者の QOL に与える影響は肝機能と比較すると相対的に小さいと考えられた。また経皮的局所療法を受けた後、3-5 年生存し外来に通院出来ている患者の QOL は、癌がない CLD 患者の QOL 得点とほとんどかわらず、繰り返す再発と治療が患者の QOL を低下させない可能性が示唆された。今後は前向きコホート研究が必要と考えられた。

E. 結論

癌の存在が CLD 患者の QOL を低下させるとはいえない。肝癌患者においても、癌自体より背景肝機能の方がQOLにより大きな影響を与える。今後は前向き研究による評価が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

Kondo Y, Tateishi R, Yamashiki N, Mine N, Tamaki K, Masuzaki R, Kanda M, Fujishima T, Sato S, Obi S, Teratani T, Shiina S, Yanase M, Kato N, Ishikawa T, Yoshida H, Kawabe T and Omata M. Presence of hepatocellular carcinoma does not affect health-related quality of life of Japanese cirrhotic patients.
55th Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases, Boston, Oct, 2004.

H. 知的財産の出願・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

肝癌局所治療と QOL

分担研究者　工藤　正俊　近畿大学医学部・消化器内科・教授

研究要旨：今回、肝硬変合併肝細胞癌患者の QOL に関して Japan Integrated Staging Score (JIS score)毎に検討した。対象は慢性肝疾患合併肝細胞癌患者 40 例である。JIS score 毎に SF-36 score を用いて検討した結果、SF（社会生活機能）に関して JIS score の悪化に伴い、スコアの低下を認めた。その他の各 subscale に関しても JIS 0 を除き、全ての subscale で JIS score の悪化に伴い、スコアの低下を認めた。今回の検討では Child-Pugh score や肝癌進行度分類によるスコアよりもさらに合理的な比較が JIS score により可能であった。JIS score 毎の QOL 比較は肝癌進行度分類よりもどちらかというと Child-Pugh score で比較した結果と近似していた。肝細胞癌患者の QOL は Child-Pugh score やステージ分類以上に JIS score 分類毎に比較することが有用と考えられた。

＜研究協力者＞

坂口康浩　近畿大学医学部・消化器内科・大学院生

A.　研究目的

慢性肝疾患、特に肝細胞癌を持つ患者の治療目標は癌の根治のみならず背景肝疾患（慢性肝炎・肝硬変）の治療も同様に重要であり、QOL (Quality of life)の維持にはそのどちらに対しても注意を払わなければならない。今回、我々は SF-36 を用いたアンケートによる QOL の評価が肝癌の進行度、肝予備能と相関性を持つか否かについて検討を行ったので報告する。

B.　研究方法

対象患者：対象は肝細胞癌（HCC）患者 40 例である。年齢は 68.5±6.7 歳（56-81 歳）。性別は男性 29 例、女性 11 例であった。ウイルスは HBV3 例、HCV28 例、NBNC9 例であった。肝予備能は Child-A 30 例、Child-B 9 例、Child-C 1 例であった。進行度は stage I　5 例、stage II　17 例、stage III　14 例、stage IV　4 例であった。治療法は RFA 16 例、手術 4 例、TAI 11 例、TAE 6 例、リザーバー 3 例であった。

方法：平成 15 年 12 月～平成 16 年 8 月まで初発の HCC に対して治療目的で入院された患者のうち、インフォームド・コンセントを取得できた患者に対してアンケートを実施した。アンケートは、SF-36 日本語版 version1.2 を用いた。アンケートの結果を集計し、①年齢　②肝予備能　③TNM stage　④JIS (Japan Integrated Staging) score 別に SF-36 score の比較を行った。JIS score とは日本肝癌研究会の TNM stage と Child-Pugh ステージを単純にスコア化したものを足し算して得られるもので score 0 から 5 までが存在する。これまでのスコアリングシステムとの違いとして（1）JIS score では score 0 から 5 までの全スコア間の層別化が極めて優れているのに対して、CLIP score は層別化が不可能、（2）JIS score の 10 年生存率は CLIP score の 10 年生存率よりはるかに優る、（3）もっとも予後の悪い集団は CLIP score においては 3、4、5、6 が層別化されないため、どの集団が最も悪いのかを特定することは不可能であるが、JIS score では score 5 が最も悪い集団と明らかに他の集団から分離することが可能である、といった点である。

（倫理面への配慮）
人権擁護に充分に配慮してアンケート調査を行った。

C.　研究結果

HCC 患者を年齢で比較したところ PF(身体機能)、VT（活力）、GH（全体的健康感）、SF（社会生活機能）に関して加齢に伴いスコアの低下を認めた。但しその他のサブ・スケールに関しては加齢に伴う変化は認めなかった。

HCC 患者を Child-Pugh 分類で比較したところ 6/8 項目において C-P score の悪化に伴い各サブ・スケールでスコアの低下を認めた。PF (身体機能)、MH（心の健康）に関しては肝予備能との相関関係は認められなかった。

HCC 患者を進行度で比較したところ、いずれのサブ・スケールにおいても癌の進行に伴い QOL との相関関係は認められなかった。

HCC 患者を JIS score で比較したところ SF（社会生活機能）に関して JIS score の悪化に伴いスコアの低下を認めた。その他の各サブ・スケールに

関してもJIS 0を除き全てのサブ・スケールでJIS scoreの悪化に伴いスコアの低下を認めた。

D. 考察

SF-36は身体機能(PF)、日常機能役割・身体(RP)、身体の痛み(BP)、社会生活機能(SF)、全体的健康感(GH)、活力(VT)、日常機能役割・精神(RE)、心の健康(MH)からなる8項目の下位尺度から構成される。

年齢で比較した解析ではPF（身体機能）、VT（活力）に関して加齢に伴いスコアの低下を認めたが、その他のサブ・スケールに関しては加齢に伴う変化は認めなかった。加齢に伴うADLの低下は自然現象であり肝癌の有無に依存しないことが示されたと考えられる。

Child-Pugh scoreで比較したところ6/8項目において C-P scoreの悪化に伴い各サブ・スケールでスコアの低下を認めた。これは慢性肝疾患の進行による肝予備能の低下に伴いQOLが損なわれていることを示している。但しC-P Cの症例がない為に肝予備能との相関性は今回の母集団では今後の検討課題になると考えられる。

進行度で比較したところ、癌の進行に伴い相関性が認められなかった。この原因としてStage1の症例数が他の進行度の症例数に比べ少ない(n=5)の事が原因と考えられる。もうひとつは、担癌状態そのものは自覚症状として表れにくいため、「癌になった」という患者の精神状態の変化以外はQOLの低下に結びつきにくい事が考えられる。

JIS scoreで比較したところSF（社会生活機能）に関してJIS scoreの悪化に伴いスコアの低下を認めた。又その他の各サブ・スケールに関してもJIS 0を除き全てのサブ・スケールでJIS scoreの悪化に伴いスコアの低下を認めた。この原因としてJIS 0の症例数が他の進行度の症例数に比べ少ない(n=4)が原因と考えられる。

E. 結論

SF-36を用いたアンケートは肝癌の進行、肝予備能の低下に伴うQOLの悪化を評価できる有用な検査である。また、肝癌患者のSF-36を用いたQOLの評価は各サブ・スケールにおけるスコアとJIS scoreの間に逆相関の関係を築く可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tochio H, Nishiuma S, Kudo M, Okabe Y, Orino A: Diagnosis of acute cholecystitis in patients with liver cirrhosis: waveform analysis of cystic artery by color Doppler imaging. J Medical Ultrasonics 31: 21-28, 2004.
2. Kudo M: Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspective. J Gastroenterol 39: 205-214, 2004.
3. Wen YL,Kudo M, Zheng RQ, Ding H, Minami Y, Chung H, Suetomi Y, Onda H, Kitano M, Kawasaki T, Maekawa K: Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase inversion harmonic US. AJR 182(4):1019-1026, 2004.
4. Matsui S, Kudo M, Nakaoka R, Shiomi M, Kawasaki T: Comparison of argon plasma coagulation and paravariceal injection sclerotherapy of 1 % polidocanol in the mucosa-fibrosing therapy for esophageal varices. J Gastroenterol 39: 397-401, 2004.
5. Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Chung H, Ogawa C, Shiozaki H: Percutaneous radiofrequency ablation guided by contrast-enhanced harmonic sonography with artifical pleural effusion for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome. AJR 182(5): 1224-1226, 2004.
6. Kudo M: Hepatocellular carcinoma and NASH. J Gastroenterol 39: 409-411, 2004.
7. Zheng RQ, Kudo M, Ishikawa E, Zhou P: Multiple tuberculous abscesses of the liver and the brain in a patient with acute leukemia. J Gastroenterol 39: 497-499, 2004.
8. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamot H, Fukuda N, Nakaoka R, Kawasaki T: Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast-enhanced coded phase- inversion harmonic US. Gut 53 (6): 854-859, 2004.
9. Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Chung H, Ogawa C, Shiozaki H: Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography. AJR 183: 153-156, 2004.
10. Tsuji N, Ishiguro S, Tsukamoto Y, Mano M, Kasugai T, Miyashiro I, Doki Y, Iishi H, Kudo M: Mucin phenotypic expression and background mucosa of esophagogastric junctional adenocarcinoma. Gastric Cancer 7: 97-103, 2004.
11. Wen YL, Kudo M: Detection of the intratumoral vascularity in small hepatocellular carcinoma by coded phase inversion harmonics. Intervirology 47: 169-178, 2004.
12. 2004. Kudo M: Atypical large well-differentiated hepatocellular carcinoma with benign nature: a new clinical entity. Intervirology 47: 227-237, 2004.

13. Kudo M, Tochio H: Differentiation of hepatic tumors by color Doppler imaging: role of the maximum velocity and the pulsatility index of the intratumoral blood flow signal. Intervirology 47: 154-161, 2004.
14. Zheng RQ, Kudo M: Hepatocellular carcinoma with nodule in nodule appearance: demonstration by contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic imaging. Intervirology 47: 184-190, 2004.
15. Tochio H, Kudo M: Afferent and efferent vessel of premalignant and overt hepatocellular carcinoma: Observation by color Doppler imaging. Intervirology 47: 144-153, 2004.
16. Kim SR, Maekawa Y, Imoto S, Sugano M, Kudo M: Hypervascular liver nodules in heavy drinkers of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 28: 174-180, 2004.
17. Zhou P, Kudo M, Chung H, Minami Y, Ogawa C, Sakaguchi Y, Kitano M, Kawasaki T, Maekawa K: Atypical focal spared area in fatty liver: evaluation by color Doppler ultrasonography. J Med Ultrasonics 31: 131-134, 2004.
18. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki H, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T: Validation of a New Prognostic Staging System for Hepatocellular Carcinoma, the JIS Score as Compared with CLIP Score. Hepatology, 40 (6): 1396-1405, 2004 .
19. 2004 Kawasaki T, Kudo M, Chung H, Minami Y: Hepatocellular carcinoma ruptured during radiofrequency ablation therapy. J Gastroenterol 39(10): 1015-1016, 2004.
20. Shiomi M, Kamisako T, Yutani I, Yoshimoto R, Kudo M, Fujii R: Anisakis in the biopsy specemen from the edge of gastric ulcer: report of a case. Gastrointest Endoscopy 60(5): 854-6, 2004.
21. Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, Minami Y, Chung H, Kawasaki T: Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha 2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. Intervirology, 48: 64-70, 2005.
22. Kudo M: Staging for hepatocellular carcinoma: treatment strategy matters. Hepatology 41: 678-649, 2005.
23. Zheng RQ, Kudo M: Hyperplastic nodules in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol, 2005 (in press).
24. Kim SR, Kim KI, Maekawa Y, Imoto S, Ninomiya T, Mita K, Ando K, Fukuda K, , Kudo M, Matsuoka T, Hayashi Y, Sasase N, Taniguchi M: Well-differentiated HCC manifesting hyperattenuation on CT during arterial portography. Hepato Gastroenterology 2005 (in press).
25. Kim SR, Imoto S, Taniguchi M, Kim KI, Sasase N, Matsuoka T, Maekawa Y, Ninomiya T, Ando K, Mita K, Fuki S, Koterazawa T, Fukuda K, Kudo M, Sakamoto H, Hayashi Y: Primary sclerosing cholangitis and hepatitis C virus infection. Intervirology 2005 (in press).
26. Kudo M: Newer imaging modality of hepatocellular carcinoma: role of contrast-enhanced coded phase inversion harmonics. J Gastroenterol Hepatol 2005 (in press)
27. Kim SR, Taniguchi M, Sasase N, Kim KI, Ninomiya T, Imoto S, Ando K, Mita K, Fuki S, Fukuda K, Kudo M, Sakamoto H, Inui K, Hayashi Y: Multicentric occurrence of HCC detected 3-4 yerars after AFP L3 positivity. Internal Medicine 2004 (in press)
28. Kudo M: A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma, the Japan Integrated Staging Score (JIS Score). Intervirology review article, 2005 (in press)
29. Kudo M: Primary and secondary prevention of human hepatocarcinogenesis: role of interferon therapy. Intervirology, 2005 (in press).
30. Ishikawa E, Kudo M, Toshihiko K, Maekawa K: Intracystic hemorrhage in a patient of polysystic kidney wih pelviocolic fistula: Diagnosisi by contrast enhanced ultrasonography. J Medical Ultrasonics, 2005 (in press).
31. Kitano M, Bernsand M, Kishimoto Y, Hakanson R, Haenuki Y, Kudo M, Hasegawa J: Ischemia of the rat stomach mobilizes ECL-cell histamine. Am J Physiol. - GI and Liver Physiology, 2005 (in press).
32. Kudo M: Early detection and characterization of hepatocellular carcinoma: value of imaging multistep human hepatocarcinogenesis. Intervirology, 2005 (in press).
33. Kuwaguchi A, Kudo M, Kawasaki T, Maeno T, Ichijima M, Maekawa K, Inoue T, Ito T: Vascularity of gastric carcinoma: evaluation using color Doppler ultrasonography. J Ultrasound Med 32, 2005 (in press).

2. 学会発表

1. Kudo M, Chung H, Osaki Y, Oka H, Kasugai H, Sasaki Y, Seki T: JIS scoring system combined with 3 tumor makers (modified JIS score) is an exellent prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (HCC): analysis

of 4525 patients with HCC. The 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, Germany, April 14-18, 2004.

2. Kudo M, Sakaguchi Y: Low-dose, long-term interferon alfa 2b delays clinical recurrence after curative radiofrequency ablation patients with hepatitis C related hepatocellular carcinoma. The 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, Germany, April 14-18, 2004.
3. Tsuji N, Tanaka Y, Yoneda En, Yutani I, Iimori M, Kudo M: Chronic respiratory disease is a risk factor for helicobacter pylori clarithromycin resistance. The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week, New Orleans, May 15-20, 2004.
4. Ogawa C, Kudo M, Minami Y, Chung H, Kawasaki T: Survival and recurrence rates after complete radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; value of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3 fraction). The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week, New Orleans, May 15-20, 2004.
5. Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Chung H, Ogawa C, Inoue T, Sakaguchi Y, Sakamoto H, Shiozaki H: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation with the artificial pleural effusion for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome. The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week, New Orleans, May 15-20, 2004.
6. Inoue T, Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Fukunaga T, Kawasaki T, Maekawa K: Radiofrequency ablation for liver tumor: can ablated tumor be delineated from the whole ablated area by B-mode sonography and what is the role of contrast-enhanced sonography? Seventh Congress of the Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (AFSUMB 2004), May 17-21, Tochigi, 2004.
7. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Sakamoto H, Suetomi Y, Nakaoka R, Fukuda N, Kawasaki T: Dynamic imaging of pancreatic disease: Value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic ultrasonography. The 11th meeting of the International Association of Pancreatolotgy (IAP) and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society (JPS) July 11-14, Sendai, 2004.
8. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Kudo M: Randomized comparison of dose-intense gemcitabine; standard infusion and low dose infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. The 11th meeting of the International Association of Pancreatolotgy (IAP) and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society (JPS) July 11-14, Sendai, 2004.
9. Nakatani T, Fukuta N, Ishikawa E, Minami Y, Chung H, Nakaoka R, Fukunaga T, Matsui S, Kitano M, Kawasaki T, Siomi M, Kudo M: Effects of angiotensin II on rat pancreatic stellate cells. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
10. Kudo M, Sakaguchi Y: Low-dose, long-term interferon therapy delays clinical recurrence after curative radiofrequency ablation in patients with hepatitis C related hepatocellular carcinoma. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
11. Kudo M, Chung H, Osaki Y, Oka H, Kasugai H, Sasaki Y, Seki T: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: comparison between JIS score, modified JIS score and CLIP score in 4,525 patients. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
12. Kudo M, Chung H: Comparison of posttreatment prognosis between ablation and resection for early-stage hepatocellular carcinoma: standardized analysis of 737 patients by stratification method based of JIS scoring system. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
13. Kudo M, Inoue T, Fukunaga T, Watai R, Awaii K, Maekawa K, Maenishi O: Uptake of Levovist at the post-vascular phase correlates well with CD-68 staining (Kupffer cells), histology, and SPIO-MRI uptake ratio in hepatocellular carcinoma and its premalignant/borderline lesions. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
14. Fukuta N, Nakatani T, Kitano M, Sakamoto H, Kudo M: Effect of angiotensin-II and angiotensin-II type 1 receptor blocker on rat pancreatic stellate cells. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
15. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Fukuta N, Inoue T, Sakaguchi Y, Umehara Y, Hagiwara S, Ichikawa T, Hatanaka K, Kudo M: Evaluation of therapeutic response to gemcitabine in pancreatic cancers: value of contrast-enhanced harmonic ultrasonography. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW),

Sep 25-30, Prague, 2004.

16. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Sakamoto H, Suetomi Y: Usefulness of contrast-enhanced harmonic ultrasonography for the detection of small nodules in pancreas. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
17. Fukuta N, Kitano M, Sakamoto H, Shiomi M, Umehara Y, Kudo M: Estimation of the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: the value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonics US. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
18. Matsui S, Kudo M, Ichikawa T, Ishikawa E, Nakaoka R, Kitano M, Shiomi M: Usefulness and limitations of the endoscopic argon plasma coagulation treatment for gastric antral vascular ectasia. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
19. Kudo M, Chung H, Osaki Y, Oka H, Kasugai H, Sasaki Y, Seki T, Haji S: Validation study of the new prognostic staging, the Japan integrated staging score (JIS score) for hepatocellular carcinoma in 3,934 Japanese patients: a multicenter collaborative study. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.
20. Kudo M, Ogawa C, Minami Y, Chung H, Kawasaki T: Changes of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3 fraction) after complete response by radiofrequency ablation for hepatocellular cracinoma. 12th United European Gastroenterology Week (UEGW), Sep 25-30, Prague, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
肝がん患者のQOL向上に関する研究
分担研究報告書

B型慢性肝疾患合併肝癌に対するインターフェロンの再発抑制効果

分担研究者　池田健次、小林正宏、熊田博光　　虎の門病院消化器科

研究要旨：
C型肝炎同様、B型肝疾患を基盤とする肝細胞癌は根治療法を行っても再発率が高い。B型肝硬変合併肝細胞癌に対して根治的治療（肝切除または経皮的治療）を行った80例の再発予後を検討した。11例は少量間歇インターフェロンα治療を行い69例は肝庇護療法のみで経過観察した。治療後肝癌からの再発率は、IFN群・無治療群でそれぞれ、1年で16.7%、37.9%、2年で16.7%、60.1%、3年で16.7%、83.4%であり、両群に有意差を認めた（P=0.0139）。多変量解析でも、インターフェロン使用は有意に発癌抑制に寄与した（オッズ比0.21、P=0.037）。

A．研究目的

B型慢性肝疾患に由来する肝細胞癌に対して、肝切除などの根治的治療を行ったあと、インターフェロン治療を行うと肝癌再発が抑制できるかどうかについて、パイロットスタディを行った。

B．研究方法

1980年から2000年までの間に腹腔鏡肝生検で肝硬変と診断された後肝癌が発生した症例のうち、肝切除または経皮的根治治療が行われた連続80症例を対象として検討した。

対象は男性69例、女性11例、年齢の中央値は52歳（範囲32歳～72歳）であった。80例のうち、11例にインターフェロン投与を行い（A群）、他の69例はインターフェロン以外の肝庇護療法を施行した（B群）。インターフェロン治療は、週2～3回の間歇投与で6ヶ月以上の長期投与を行った。

全症例で肝細胞癌診断時の凍結保存血清にてHBV-DNA、HCV抗体を測定した。　HBV-DNAの測定はAmplicor HBV monitor kit (Roche Diagnostics Japan)を用いて行った。測定範囲は$10^{2.6}$～$10^{7.6}$コピー/mlであった。

研究の第一のエンドポイントは肝癌再発であり、第二は肝癌根治治療後の生存期間とした。肝癌再発率・生存率はKaplan-Meier法、これらの事象に寄与する要因はCox比例ハザードモデルにより検討した。

C．研究結果

1)肝癌再発率：観察期間の中央値10.6年の間に、全体で48例の肝癌再発が見られた。累積肝癌再発率は、3年47.8%、5年58.7%、10年73.0%であった。

インターフェロン投与群(A群)、非投与群(B群)別に肝癌再発を見ると、それぞれの再発率は、3年29.9%、52.4%、5年29.9%、63.2%、7年29.9%、71.7%で、前者の再発率がやや低かった（P=0.06）。

2)肝癌治療時HBV-DNA量と肝癌再発率：80例全例の肝癌治療時HBV DNAは、中央値5.9logコピー/ml（範囲<2.6～7.6logコピー/ml）であった。HBV DNAが低値（<10^6コピー/ml）であった群と高値であった群（≧106コピー/ml）で、治療後肝癌再発率を比較すると、3年再発率は43.6%、65.3%、5年再発率は46.9%、82.6%、10年は73.5%、91.3%であり、DNA高値群での肝癌再発率が有意に高率であった(P=0.0103)。

3)AST値と肝癌再発率：肝癌根治治療時の

AST 値の中央値は 36IU/L であった。当院の AST 正常値38IU/L未満の例(N=43)と 38IU/L 以上の例(N=37)とで肝癌再発率を比較すると、3 年再発率は 34.7%、78.7%、5 年再発率は 50.6%、84.0%、10 年 71.3%、100%で、AST 低置群で再発率が有意に低率であった（P=0.0003）。

4)インターフェロン投与有無による再発率の比較：肝癌治療時 AST 高値であった 37 例について、インターフェロン治療施行・非施行に分け、再発率を比較した。1 年再発率はそれぞれ、16.7%、37.9%、3 年は 16.7%、83.9%で、インターフェロン治療群で有意に再発率は低かった。

5)肝癌再発率に寄与する要因：

肝癌根治療法後の肝癌再発に寄与する要因を Cox 比例ハザードモデルで解析した。再発にもっとも寄与する要因は、インターフェロン使用の有無で、インターフェロン治療により再発ハザードは 0.21（95%信頼限界：0.05-0.91、P=0.037）に低下した。再発に寄与するその他の共変量は、AST 値（38 以上のハザード 2.68、P=0.016）、HBV DNA 量（6.0LGE/ml 以上のハザード比 2.49、P=0.016）、年齢（50 歳以上のハザード比 2.06、P=0.074）であった。

6)インターフェロン治療の医療経済：インターフェロン-αの 300 万単位を週 2 回筋注することの費用は年間 55 万円であり、これにより肝癌再発ハザードを 0.21 に低下させることができた。

D．考察

C 型慢性肝疾患からの肝癌発癌、肝癌再発に関して、インターフェロンの発癌抑制効果、再発抑制効果はいずれも無作為化比較試験やメタアナリシスによって明らかになっている。B 型肝硬変からの肝癌発癌に関して、インターフェロンが発癌抑制的に働くことをわれわれはすでに発表しているが、今回はすでに発癌の状態になった患者の再発抑制について検討した。

80 例のパイロット研究でありインターフェロン治療例も 11 例と少数であったが、単変量解析・多変量解析ともに、インターフェロン投与により肝癌再発が抑制できる結果となった。HBV DNA を抑制する治療が重要と考えられたが、ラミブジンとの優劣については今後の検討が必要と考えられる。

E．結論

B 型肝炎関連肝細胞癌を根治的に治療した後にインターフェロン間歇投与を長期に行うと、再発抑制が得られた。

F．健康危険情報　特になし

G．論文発表

1．論文発表

投稿予定(Dig Dis Sci)

2．学会発表

2004 年日本消化器病学会総会にて内容の一部を発表。

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

業績（2004研究開始後、肝癌QOLに関連する論文のみ）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田健次	肝発癌予防	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review 消化器 2005	中外医学社	東京	2005	148-153
Ikeda K, Kumada H	SNMC in the prevention of cirrhosis and hepatocellular carcinoma -Japanese experience-	Hayashi N, Manns MP	Prevention of progression in chronic liver disease	Kluwer Academic Publishers	Dordrecht	2004	98-109

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田健次	B 型肝硬変症に対する治療法の最新動向	日本臨床	62 (suppl 8)	358-362	2004
池田健次、小林正宏、熊田博光	症例からみた治療法の選択－どの治療を選ぶか？－	消化器の臨床	7(4)	341-346	2004
池田健次	B型肝癌の実態	肝胆膵	49(4)	531-536	2004
池田健次	肝癌に対する局所治療---その長期予後と肝切除例との比較	医学と薬学	52(5)	771-776	2004
Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al.	Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3cm or less in diameter	Hepatol Res	(in press)		2005

Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al.	Origin of neovascular structure in an early stage of hepatocellular carcinoma ---- A study of alpha-smooth muscle actin immunohistochemistry in serial thin sections of surgically resected cancer	J Gastroenterol Hepatol	(in press)		2005
Ikeda K, et al.	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention	Intervirology	(in press)		2005
Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C --- An evidence of a decrease in carcinogenesis rate in a society	Intervirology	(in press)		2005
Ikeda K, Kumada H	Locoregional therapy for hepatocellular carcinoma	Tropical J Gastroenterol	(in press)		2005
Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al.	Significance of hepatitis B-virus DNA clearance and its early prediction in hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy --- A long-term follow-up of a pilot study ---	J Gastroenterol Hepatol	20 (1)	95-102	2005

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

研究課題名：肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者：氏名　佐田通夫　所属　久留米大学第二内科　　教授

研究要旨：記入式アンケート（意識調査）を昨年同様の様式で継続することに加え、臨床心理テストのSF-36とSTAIをもちいることにより、疾病の状態によるバイアスをこえて各個人レベルでの客観的な評価をおこなえるかどうかを検討した。STAIとSF-36の下位尺度との相関分析からは、特性不安の強い患者は心の健康（MH）が損なわれており、状態不安の強い患者は身体機能（PF）、心の健康（MH）、活力（VT）が損なわれていることが示されている。肝細胞癌の患者を対象とするSTAIを用いた臨床心理テストは、評価に耐えうる結果をもたらしうることが示唆された。疾病に罹患し、入院するということが不安を増長し、身体機能にまで影響する可能性は想像に難くないが、臨床心理テストのSTAIとSF-36の相関分析により客観的な評価が得ることができた。

共同研究者
黒木淳一　久留米大学第二内科　助手
服部貴子　久留米大学免疫学講座　大学院生

A. 研究目的

我が国の原発性肝癌取り扱い規約においては、背景の慢性肝疾患の状態を臨床検査所見から肝予備能として評価し、腫瘍の状態を各種画像検査から進行度分類によって評価している。そしてその組み合わせをもって各個人の担癌状態を判定し、肝切除、経皮的局所療法、血管造影下での治療あるいは対症療法的な治療を選択していくことになる。

しかしながら、患者の生活の質をふまえた評価項目はなく、病気に対するアプローチが中心となっていることは否めない。昨今の社会情勢を加味して考えると疾病を含めた一個人を中心としたアプローチが重要視される傾向にあり、疾病と個人の選択権をバランスよく配慮するためにも生活の質の客観的な評価が必要になることが予想される。

昨年度の全体研究の結果から、自覚症状を含めたQOLの低下は、肝予備能には相関していると考えられたが、進行度とは一概に相関しているとは言い難い状況であった。また、昨年度の当院での分担研究として記入式によるアンケート（意識調査）を行っているが、問題点の拾い上げには有効であったが、客観的な評価にまでは至っていなかった。

今年度は、記入式アンケート（意識調査）を昨年同様の様式で継続することに加え、SF-36以外の既存の心理テストを併用することにより、疾病の状態によるバイアスをこえて各個人レベルでの客観的な評価をおこなえるかどうかを検討した。

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してきた患者（初発、再発を問わず）を対象に、2004年12月から2005年2月までの間に、1. SF-36、2. 記入式アンケート、3. STAIを41名の患者から聴取した。

アンケート及び面接は、入院後1週間程度におこなっている。まず、共同研究者あるいは協力者である心理学の学生より、対象患者個々人に趣旨の説明および調査への協力の有無が今後の診療へ影響を及ぼさないことを十分に説明した上で、SF-36および記入式アンケートを手渡した。後日、同意の有無を再確認した後に同意の得られた症例に対し、個別に面接を行いSF-36の確認を行うとともにSTAIを実施した。記入式アンケートは基本的には、自由意思に基づき記載していただいたが、表現の問題を配慮し、一部面接時に聴取した内容を追加表記している。

データ収集に関しては、個別に面接した際に集約しており、アンケート内容と管理番号および管理番号と患者氏名を別々に保管し、研究対象者に不利益をこうじないように配慮した。

STAIおよびSF-36の下位尺度それぞれの評価と、STAIとSF-36の下位尺度の相関分析をおこなった。尚、今回記入式アンケートに関しては、客観的な評価が困難なため結果を割愛している。

C. 研究結果

対象患者数は41名。男性25名、女性16名。平均年齢64.1歳（34～82歳）。平均治療期間33.6ヶ月（初診～168ヶ月）。回収率は100%だが、記入率は、それぞれSF-36;99.1%、STAI;99.5%であった。

STAIにおける、状態不安に関しては、

average47.378 (23〜65)、median 48、SD8.8924 であり、特性不安に関してはaverage43.583(21〜62)、median 44.5、SD9.4397 であった。集団としては心理テスト評価において妥当性が示された。

SF-36 における下位尺度については、以下に示す結果が得られた。

PF ; average 69.9 (10〜100)、median 75、SD 23.5
RP ; average 37.805 (0〜100)、median 25、SD 42.618
RE ; average 45 (0〜100)、median 16.65、SD 48.069
SF;average68.29(12.5〜100)、median 62.5、SD 26.23
MH ; average 63 (16〜96)、median 66、SD 18.51
BP ; average 67.27 (16〜96)、median 66、SD 18.51
VT ; average 53.46 (5〜95)、median 50、SD 23
GH ; average 37.78 (5〜97)、median 35、SD 23.028

次にSTAIとSF-36の下位尺度の相関分析の結果を示す。状態不安に対して中等度の負の相関を示したのは、身体機能 (PF) ; $r=-0.437$, $p<0.005$、心の健康 (MH) ; $r=-0.528$, $p<0.001$、活力 (VT) ; $r=-0.417$, $p<0.005$ であり、弱い負の相関を示したのは、日常役割機能 (精神) (RE) ; $r=-0.385$, $p<0.005$ であった。特性不安に対して中等度の負の相関を示したのは、心の健康 (MH) ; $r=-0.468$, $p<0.005$ のみであった。

D. 考察

他種の固形癌、特に乳癌をはじめとした、子宮頚癌、前立腺癌、大腸癌の各分野においては、様々な臨床心理テストを用いたQOLの評価が試みられている。具体的には、STAI、HADS、Beck Depression scale、MOOD、Impact of Events Scale、GHQ等が多用されている。

また、ほかの腫瘍と比較すると肝細胞癌は肝予備能の低下に伴い自覚症状が顕著化してくるという特徴がある。言い換えれば、癌の告知は受けたものの自覚症状がほとんどなく病状を受容しきれず、単に不安だけを感じている患者がいることが考えられ、記入式アンケートからもそのことが類推されている。

以上をふまえ前述の各種心理テストの中から、個々人のもつ元々の不安の程度 (特性不安) とアンケート聴取時の不安の程度 (状態不安) を評価の対象とするSTAI: Spielberger State/Trait Anxiety Inventoryを選択した。

健康正常人との比較は行われていないが、結果として、肝細胞癌患者においても、STAIは評価のできる範囲内であった。つまり、もともとの不安傾向の有無にかかわらず罹病によって不安状態の悪化を認めており、心理統計学的に妥当な範囲内を推移していることがわかった。

STAIとSF-36の下位尺度との相関分析からは、特性不安の強い患者は心の健康(MH)が損なわれており、状態不安の強い患者は身体機能(PF)、心の健康(MH)、活力 (VT) が損なわれていることが示されている。このことは、もともと不安傾向の強い患者が入院した際に、心の健康を脅かされやすいことを示し、入院した際に不安傾向の強い患者は心の健康のみならず、身体的にも活力の低下などの影響を及ぼしていることを示しており、通常の理解の範囲内の出来事を数値化することができているといえよう。

しかしながら、今回の検討の範囲内では病態からの場合分けまではいたっておらず、かつ統計学的検討はできるものの絶対値と不安の程度の比較検討までは言及できていない。この点が今後の実地臨床に生かす際のポイントになると思われるため、症例数の蓄積のために今後も継続していく予定である。

E. 結論

肝細胞癌の患者を対象とする STAI を用いた臨床心理テストは、評価に耐えうる結果をもたらしうることが示唆された。疾病に罹患し、入院するということが不安を増長し、身体機能にまで影響する可能性は想像に難くないが、臨床心理テストの STAI と SF-36 の相関分析により客観的な評価が得ることができた。

F. 健康危険情報

今回は特になし。

G. 研究発表

(ア) 論文発表
特になし
(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）に対して肝切除または生体肝移植という外科的治療を受けた患者について、術前・術後の患者の QOL を比較し、これらの治療法が患者の QOL に与える影響について検討した。2004 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日まで、当科で HCC に対して肝切除または生体肝移植を受けた患者 98 例を対象として SF-36 を用いたアンケート調査を行い 61.2%から回答を得た。術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月と経時的な QOL の変化を 26 例について追跡できた。肝切除術術後も術前と同レベルに QOL は保たれる事が示唆された。肝移植症例では個々の症例で術後経過が異なり QOL も強い影響を受け得るが、症例によっては治療前と比べ大幅な改善が期待できることが示された。

A. 研究目的

原発性肝癌（HCC）に対しては多様な治療が行われているが、B・C 型肝硬変・肝炎などの慢性肝疾患を背景として多中心的に発生するため、再治療を必要とすることも多い。このため治療を行うにあたり、その有効性のみならず患者の Quality of Life(QOL)を十分に考慮した上での治療法の選択が必要となる。

本研究では、原発性肝癌（HCC）に対して肝切除または生体肝移植という外科的治療を受けた患者について、術前・術後の患者の QOL を比較し、これらの治療法が患者の QOL に与える影響について検討した。

B. 研究方法

当科において、2004 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日まで HCC に対して肝切除または生体肝移植を受けた患者を対象として、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アンケート調査を行った。治療前の状態については入院中に、治療後は外来受診時に 3 ヶ月毎の状態についての回答を得た。

SF-36 の回答結果について、各下位尺度の素点を求めた後、既知の年齢別国民標準値を 50 とし標準偏差を 10 とした最終下位尺度得点(偏差得点)に変換して比較検討を行った。

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。尚、本研究は東京大学医学部倫理委員会の審査・承認を経て実施された。

C. 研究結果

本調査の対象となった患者は 98 例であり、肝切除:77 例、生体肝移植:21 例であった。対象症例の背景疾患は、HBV:21 例,HCV:61 例,PBC:1 例,ｱﾙｺｰﾙ性:4 例,NBNC:11 例,その他:3 例から成っていた。アンケートの回答は全体で 60 例(61.2%)から得られ、肝切除：53/77(68.8%)、生体肝移植：7/21(33.3%)という内訳であった。時期毎の回答数については、治療前：57 例、3 ヵ月後：50 例、6 ヵ月後：28 例、9 ヵ月後：1 例という結果であった。

術前、3 ヵ月後、6 ヵ月後の全回答結果を、各下位尺度毎に偏差得点化した結果を図 1 に示す。分散分析後の多重比較検定で $p<0.05$ で有意差を認めた項目は、3 ヵ月後・6 ヵ月後の身体的日常役割機能(RP)、および 3 ヵ月後・6 ヵ月後の精神的日常役割機能(RE)のみであり、他の項目では治療前後でも有意差は認めなかった。

今回の調査において、経時的な変化を追えた症例、つまり術前・3 ヵ月後・6 ヵ月後における回答が得られた症例は 26 例であった。うち、肝切除例は 23 例（男/女：19/4、年齢：70.5±7.3 歳）、肝移植例は 3 例（男/女：3/0、年齢：51.3±6.5 歳）であった。これら追跡調査症例を肝切除例と肝移植例に分けて検討した。

肝切除例について、各項目の偏差得点の平均値の変化を図 2 に示す。全ての下位尺度項目について、術前・3 ヵ月後・6 ヵ月後の得点に有意差を認めておらず、肝切除後も良好な QOL

が保たれていた。

肝移植例については、3 例と症例数が少なかったため個々の症例について検討した。各症例の profile については表 1 に、SF-36 の偏差得点の変化については図 3～5 に示す。術前 Child C の症例 1,2 は術後 3 ヶ月から大幅な改善を認めたが、拒絶反応等の合併症で治療を要した症例 3(Child B)では術後 3 ヶ月の QOL はむしろ低下していた。ただ症例 3 においても、術後 6 ヶ月では 3 ヵ月後より改善しており、ほぼ術前と同等のレベルまで回復していた。

D. 考察

現在、原発性肝癌（HCC）に対しては多様な治療法が行われており、肝切除術・生体肝移植などの外科的治療と、肝動脈塞栓療法(TAE)や経皮的エタノール注入療法(PEIT)・経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)に代表される内科的治療に分類される。一般的に外科的手術療法は内科療法と比して高侵襲であり、術後の QOL もより強く障害を受けるという印象があるが、本研究では手術治療を受けた患者の術前から術後にかけての経時的な QOL の変化を、SF-36 を用いたアンケート調査により客観的に評価した。また、肝切除例と肝移植例に分けてそれぞれの手術前後での QOL の変化を検討した。

今回のアンケート回収率は、全体：61.2%、肝切除例：68.8%、肝移植例：33.3%であり、特に肝移植例での回答率が低いという結果となった。非回答の理由としては、拒否(2 例)、術前に回答不能(1 例)、死亡(2 例)などがあったが、その他の回答が得られなかった症例に関しては、調査を行う医師側の認識不足など技術上の問題も原因として考えられ、今後の課題として残った。

手術症例全体では、術前と術後を比較してもすべての項目で有意な QOL の低下は認めなかった。体の痛み(BP)については、有意差は無いものの術後早期には術前より低下していたが 6 ヵ月後にはほぼ国民平均値レベルに改善しており、長期的には創部痛なども QOL に影響を及ぼさない事が示された。

追跡調査ができた肝切除症例 23 例においても、術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月での QOL は有意な低下は認めず、肝切除後も良好な QOL が保たれている事が示された。更に 6 ヶ月以降の長期的な QOL の追跡が望まれる。

肝移植症例の検討では、術前 Child C 症例において術後早期から QOL が大幅に改善するという傾向が見られた。その反面、Child B 症例では術後経過次第ではむしろ早期の QOL は低下していた。肝移植症例は個々の症例で術後経過が大きく異なる事も多く、術後の QOL も非常に強い影響を受けると考えられる。

一般に肝移植後は頻繁な外来通院や検査、更に免疫抑制剤の服薬やそれによる合併症などで、肝切除や他の治療法に比べて治療後の QOL は阻害されると考えられがちだが、制御不能な腹水や食道静脈瘤などを有する肝硬変症例などでは移植後早期から大幅な QOL の改善が期待できる。ただそのような症例での QOL の改善は、HCC ではなく背景となる肝硬変が治療された結果と考えられるため、肝移植と他の治療法との比較を行う際には術前の肝機能を考慮する必要がある。

E. 結論

原発性肝癌に対する肝切除術において、術前と比べて術後も QOL は良好に保たれる事が示唆された。肝移植症例では個々の症例で術後経過が異なり QOL も強い影響を受け得るが、症例によっては治療前と比べ大幅な改善が期待できる。

肝切除前後と肝移植前後の QOL の比較は、今後原発性肝癌に対する治療法の選択に関しても重要な情報を提供すると考えられる。ただし、肝移植症例については術前肝機能が他の治療法と比べて大幅に異なることを考慮する必要がある。

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

特記すべきことなし。

G. 論文発表

1. 論文発表

1) 幕内雅敏、國土典宏、わが国初の「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」について. 消化器外科 NURSING 10:1, 2005

2) Wei Tamg, Norihiro Kokudo, Yasuhiko Sugawara, Qian Guo, Hiroshi Imamura, Keiji Sano, Hirona Karako, Xianjun Qu, Munehiro Nakata, Masatoshi Makuuchi. Des- γ -carboxyprothrombin expression in cancer and/or non-cancer liver tissues: association with survival of patients with resectable hepatocellular carcinoma. Oncology Reports 13:25-30, 2005

3) 國土典宏、幕内雅敏. 肝癌治療のガイドライン作成. カレントテラピー22:518-522, 2004

4) 國土典宏、幕内雅敏、高山忠利. 肝癌-科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインについて. ク

リニカル・プラクティス 23(9):862-867, 2004

5) 國土典宏、佐藤彰一、幕内雅敏. 肝細胞癌の根治的治療法：外科切除. 消化器病セミナー97 肝細胞癌治療の最近の進歩:p. 13-24、へるす出版、東京, 2004

6) 國土典宏、幕内雅敏. 生体肝移植の現状. 麻酔科診療プラクティス 16. これだけは知っておきたい術後管理、稲田英一編 p. 262-265、文光堂、東京, 2004

7) 國土典宏. 肝がんの外科切除. 毎日ライフ 2004. 7:52-56. 2004

8) 國土典宏、幕内雅敏. 肝癌治療の現状と今後の展開. 臨床外科 59(3):261-265, 2004

9) Yoji Kishi, Yasuhiko Sugawara, Nobihisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Yuichi Matsui, Norihro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. Liver Transpl 10:1208-1212, 2004

10) Norihiro Kokudo, Yasuhiko Sugawara, Junichi Kaneko, Hiroshi Imamura, Keiji Sano, Masatoshi Makuuchi. Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft. Liver Transpl 10(9):1163-65, 2004

11) 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

12) Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Current role of portal vein embolization / hepatic artery chemoembolization. Surg Clin N Am 84:643-657, 2004

13) 佐野圭二、國土典宏、幕内雅敏. 肝癌に対する標準手術ー系統的亜区域切除. 外科治療 90:537-541, 2004

14) 長谷川 潔、國土典宏、幕内雅敏. 肝硬変と肝切除. 肝胆膵 48:159-164. 2004

15) 長谷川 潔、國土典宏、幕内雅敏. 肝細胞癌の治療の進歩：手術. 癌と化学療法 31(13):2110-2113, 2004

16) Aoki T. Imamura H. Hasegawa K. Matsukura A. Sano K. Sugawara Y. Kokudo N. Makuuchi M. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. 2004

17) Kaneko J. Sugawara Y. Akamatsu N. Kokudo N. Makuuchi M. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. Hepato-Gastroenterol 51(55):243-4, 2004

18) Kaneko J. Sugawara Y. Akamatsu N. Kokudo N. Makuuchi M. Spleen volume and platelet number changes after living donor liver transplantation in adults. Hepato-Gastroenterol 51(55):262-3, 2004

19) Kishi Y. Sugawara Y. Kaneko J. Akamatsu N. Imamura H. Asato H. Kokudo N. Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. Liver Transpl 10(1):129-33, 2004

20) Hata S. Sugawara Y. Kishi Y. Niiya T. Kaneko J. Sano K. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. Liver Transpl 10(1):65-70. 2004

21) Sugawara Y. Makuuchi M. Akamatsu N. Kishi Y. Niiya T. Kaneko J. Imamura H. Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. Liver Transpl 10(4):541-7, 2004

22) Yuan LW. Tang W. Kokudo N. Sugawara Y. Karako H. Hasegawa K. Aoki T. Kyoden Y. Deli G. Li YG. Makuuchi M. Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in cancer and non-cancer tissue in patients with hepatocellular carcinoma. Oncology Reports 12(2):269-73, 2004

23) Sugawara Y. Kaneko J. Akamatsu N. Kishi Y. Hata S. Kokudo N. Makuuchi M. Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C. Transpl Proc 36(5):1481-2, 2004

2. 学会発表

1) 國土典宏、特別講演：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインについて. 第 18 回播州肝・胆・膵消化器癌勉強会第 18 回播州肝・胆・膵消化器癌勉強会

2) 國土典宏. 癌治療ガイドライン4「肝癌・胆道癌」. 第 104 回日本外科学会総会、卒後教育セミナーPG-44 月 7-9 日、大阪（日外会誌 105 suppl. 177）, 2004

3) 國土典宏、幕内雅敏、佐野圭二、今村 宏、菅原寧彦. 成人生体肝移植におけるドナー術式の選択についての考察ー手術の難易度、術後合併症、QOL についての検討から. 第 104 回日本外科学会総会パネル 20：「肝。膵移植」4 月 7-9 日、大阪（日外会誌 105 suppl. 141）, 2004

4) 國土典宏. 肝細胞癌の外科的治療. 第 14 回城東肝臓カンファレンス講演 II、5 月 8 日、浅草ビューホテル, 2004

5) 國土典宏、長谷川 潔、今村 宏、青木 琢、皆川正巳、佐野圭二、菅原寧彦、幕内雅敏. 肝細胞癌に対する系統的亜区域切除の妥当性につい

て一長期予後からの検証. 第 16 回日本肝胆膵外科学会シンポ、5 月 13-14 日、大阪. 2004

6) 國土典宏. 原発性肝癌の診療ガイドラインについて. 第 21 回北海道外科セミナー・講演、12 月 4 日、札幌 (かでる 27) ,2004

7) 國土典宏、今村 宏、幕内雅敏. 肝細胞癌に関するエビデンスの収集と診療ガイドラインについて. 第 59 回日本消化器外科学会総会パネル 7、7 月 21-23 日、鹿児島 (日消外会誌 37(7):979) ,2004

8) Kiyoshi Hasegawa, Norihro Kokudo, Hiroshi Imamura, Masami Minagawa, Keiji Sano, Taku Aoki, Yasuhiko Sugawara, Masatoshi Makuuchi. Clinical effects of anatomical resection for a single hepatocellular carcinoma (HCC). 19th World Congress of International Society for Digestive Surgery, Dec. 8-11, Yokohama (J Gastrointest Surg 8:216A), 2004

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