

図1 全症例のQOL変化

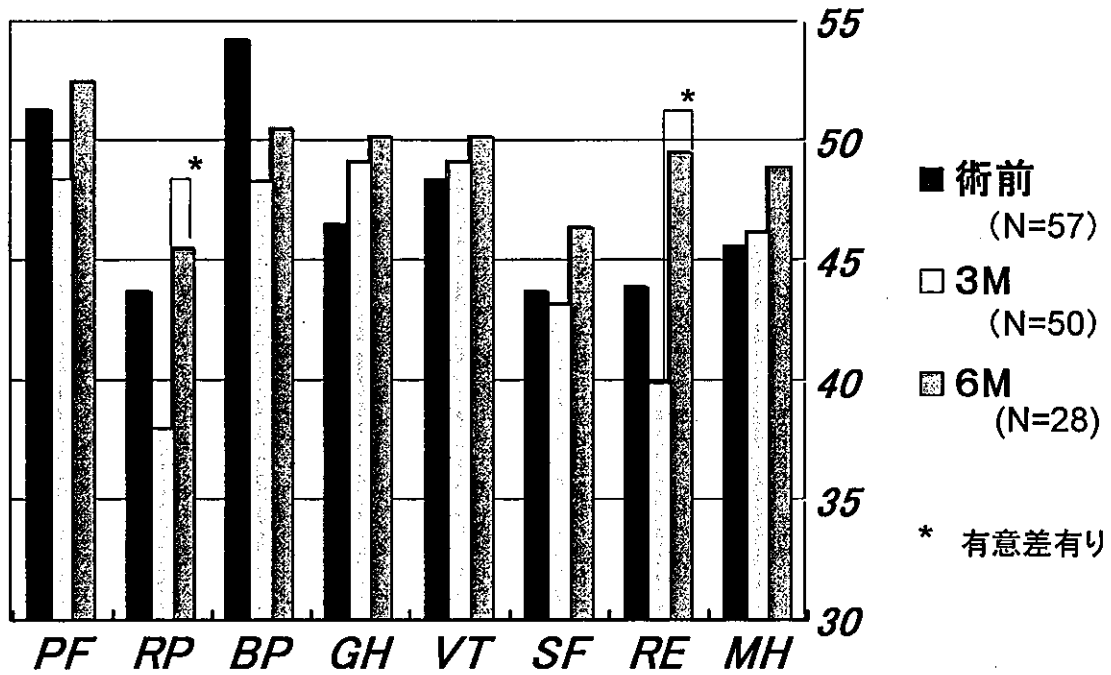


図2 肝切除症例のQOL変化

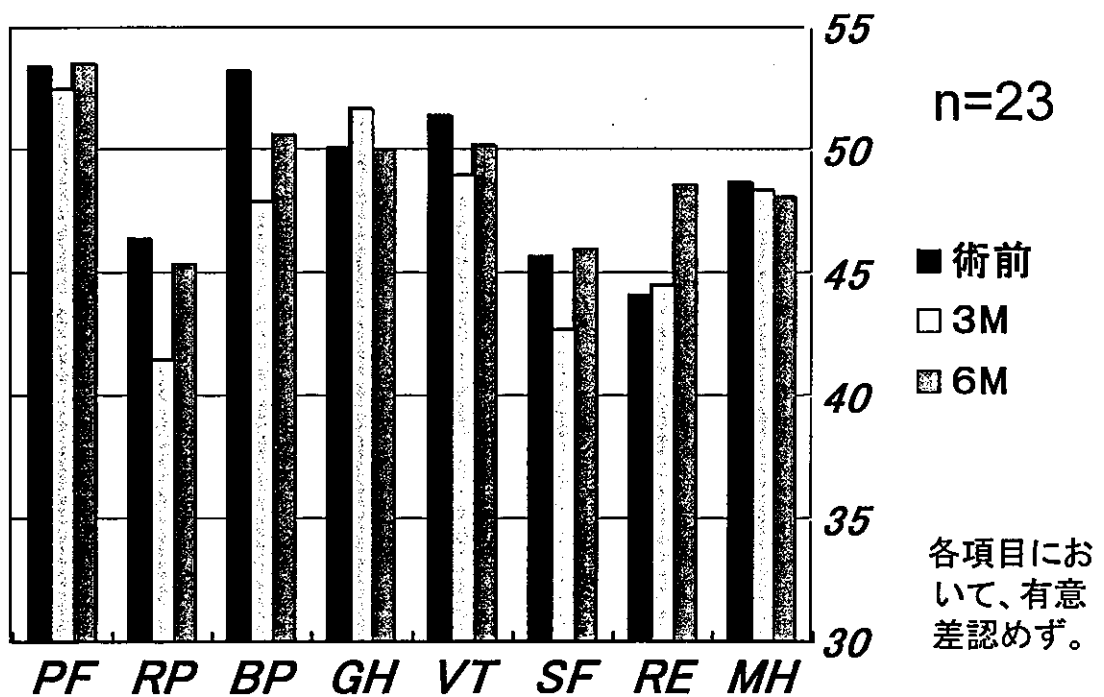


图3 移植症例—1

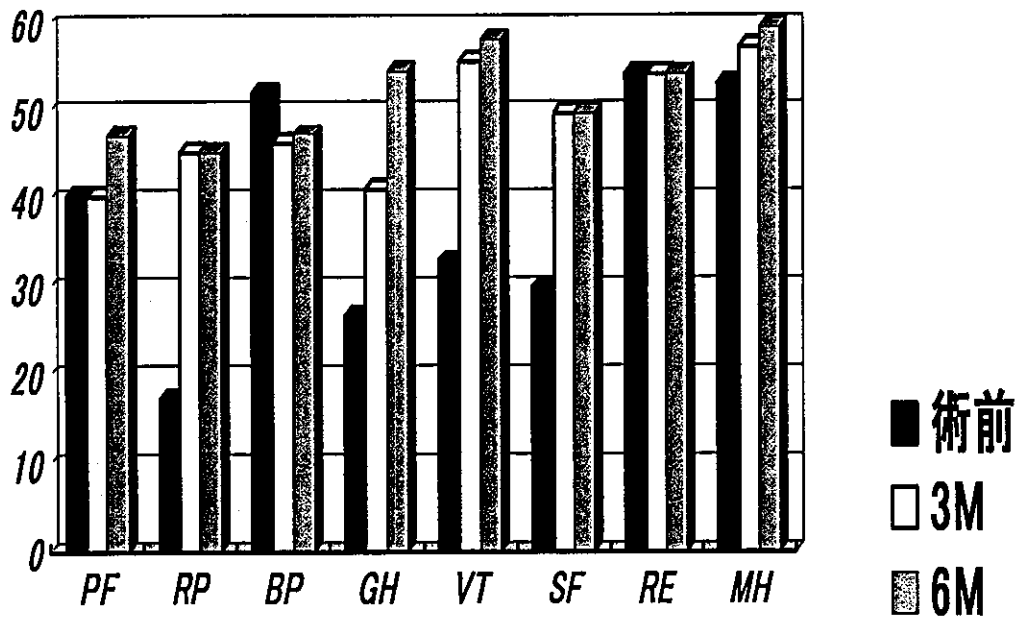


图4 移植症例—2

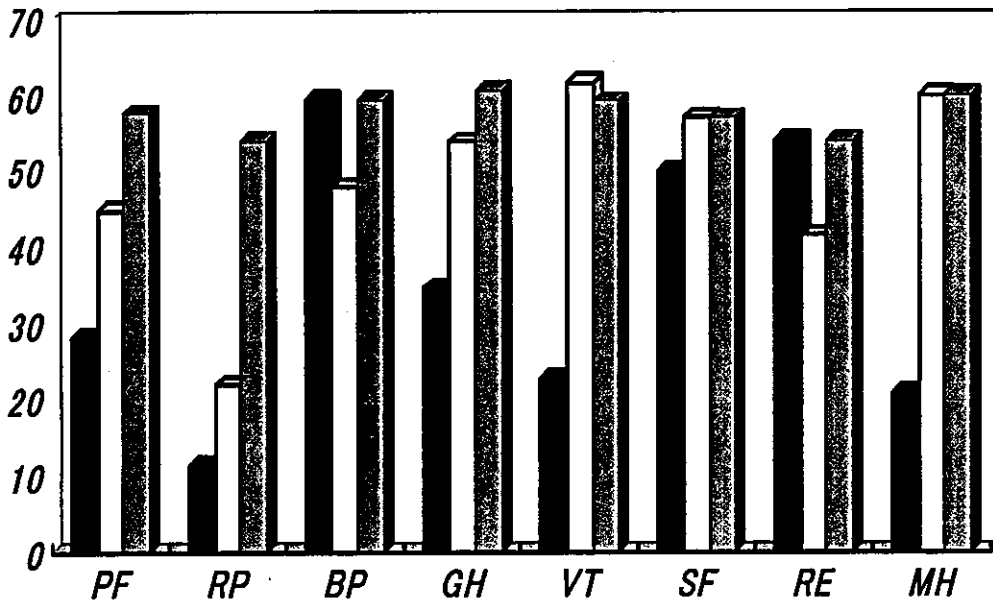


図5 移植症例-3

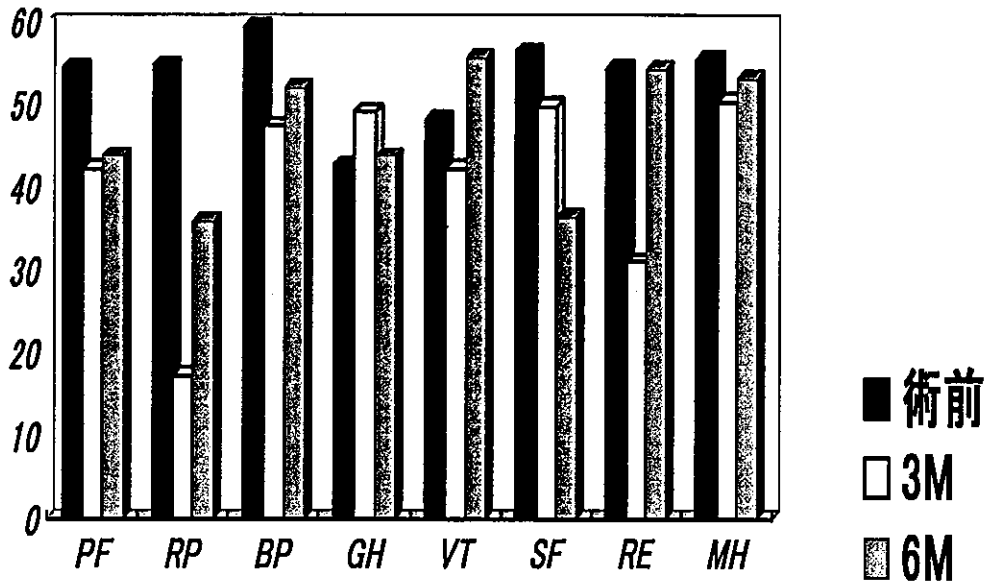


表1 移植症例のprofile

	原疾患	Child 分類	術後 在院 日数	6M以内 の再入 院・手術	術後合併症 など
症例1 50♂	C-LC	C	34	なし	CMV感染
症例2 58♂	C-LC	C	57	なし	急性拒絶反応 HCV再燃 CMV感染
症例3 45♂	C-LC	B	72	再入院 1回	急性拒絶反応 MRSA感染 CMV感染

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 消化器外科学 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。

<研究協力者>

永野浩昭：大阪大学 消化器外科学 講師

中村将人：大阪大学 消化器外科学 医員

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、検討した。

2) 長期 QOL：①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。②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。

C. 研究結果

1) ①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は、導入以前(n=81)の22.6日から導入以後(n=121)の18.7日に有意差をもって短縮した。

2) ①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、臨床病理学的解析により、STAGEIからIIIまでとIVにはその肝内再発率に有意に差があることが

わかった。(3年再発率、:53-56%、STAGEIV:100%)このことより、STAGEI-IIIまでの症例についてはPCRarrayなどの網羅的遺伝子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・予測することが可能であった。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。②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る。しかしながら、その一方で、化学療法などの治療においては、外来化学療法室を設置することにより真のQOLを改善することは困難であっても、少なくともADLを少なくできることがわかった。

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、今後においても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) 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. *Journal of Hepatology* 39, 1004-1012, 2003.
  - 2) Kurokawa Y., Matoba R., Hiroaki N., Sakon M., Takemasa I., Nakamori S., Dono K., Umeshita K., Ueno N., Ishii S., Kato K., Monden M.: Molecular Prediction of Response to 5-Fluorouracil and Interferon- $\beta$  Combination Chemotherapy on Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research* 10, 6029-6038, 2004.
  - 3) Kurokawa Y., Matoba R., Takemasa I., Nagano H., Dono K., Nakamori S., Umeshita K., Sakon M., Ueno N., Oba S., Ishii S., Kato K., Monden M.: Molecular-based prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 41, 284-291, 2004.
  - 4) 黒川幸典、竹政伊知朗、左近賢人、(加藤菊也)、門田守人: PCRアレイを用いた肝細胞癌の網羅的遺伝子発現解析—新しいバイオマーカーの探索—. *癌の臨床* 50(1), 21-26, 2004.
  - 5) 梅下浩司、左近賢人、永野浩昭、門田守人: 特集: 最近の癌再発の診断法と治療法 IV. 肝癌2. 治療. *外科* 66(3), 289-294, 2004.
  - 6) 高橋秀典、永野浩昭、左近賢人、門田守人: 肝切除周術期の病態別輸液管理の要点. *消化器外科* 27(4), 425-430, 2004.
  - 7) 左近賢人、永野浩昭、門田守人: 進行肝細胞癌に対する化学療法の最前線. *日本内科学会雑誌* 93(8), 158-163, 2004.
  - 8) 中村将人、永野浩昭、左近賢人、門田守人: 進行した肝癌の治療化学療法(5-FU+IFNを含めて). *Pharma Medica* 22(7), 51-54, 2004.
  - 9) 近藤礎、金昇晋、藤原義之、飯沼明子、糝桂子、入江由美子、田墨恵子、野口眞三郎、門田守人: 外来化学療法室における10種類の24G(ゲージ)カテーテル型静脈内留置針の操作性と安全の評価. *癌と化学療法* 31(12), 2005-2008, 2004.
  - 10) 宮本敦史、永野浩昭、堂野恵三、丸橋繁、武田裕、門田守人: 進行肝細胞癌の治療—予後の改善を考えて—. *医学と薬学* 52(5), 777-782, 2004.
  - 11) 永野浩昭、左近賢人、門田守人: 新しい領域—進行肝細胞癌に対する治療—. *アニムス* 34, 30-33, 2004.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kurokawa Y., Takemasa I., Nagano H., (Kato K.), Monden M.: Molecular prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. The 21th Congress of Pan-Pacific Surgical Association Japan Chapter 2004. 11.5-11.7. (Cairns, Australia)
  - 2) 黒川幸典、竹政伊知朗、中森正二、永野浩昭、堂野恵三、梅下浩司、左近賢人、(加藤菊也)、門田守人: 肝細胞癌における術後肝内転移再発の遺伝子診断(PCR-array)の確立. 第13回日本がん転移学会総会 2004. 6.10-6.11. (東京都)
  - 3) 黒川幸典、永野浩昭、左近賢人、竹政伊知朗、中森正二、堂野恵三、梅下浩司、(石井信)、(加藤菊也)、門田守人: 遺伝子診断(PCR-array)による肝細胞癌術後5-FU/IFN- $\alpha$ 併用尾両方お効果予測. 第59回日本消化器外科学会定期学術集会 2004. 7.21-7.23. (鹿児島市)
  - 4) 吉岡慎一、竹政伊知朗、永野浩昭、山崎誠、小森孝通、黒川幸典、左近賢人、(松原謙一)、門田守人: ヒト全遺伝子型DNAチップを用いた高度進行肝細胞癌に対する5-FU/IFN- $\alpha$ 併用療法の効果予測の検討. 第63回日本癌学会学術総会 2004. 9.29-10.1. (福岡市)

#### 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

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

前年の研究でBCAA+Glutamin+乳酸桿菌による栄養療法がQOL向上に寄与することを報告した。本年度は中等度以上の肝障害を有する肝癌治療前症例と肝移植直前の慢性肝不全症例における栄養療法の効果を検討したところ肝癌治療群では腹部膨満感の消失と遠隔期のアルブミン増加が認められた。また、肝不全症例では translocation によると思われる発熱が軽減した、しかし、BCAAの盲目的投与により高アミノ酸血症をきたした症例もあり注意を要する。

共同研究者

蒲原行雄 長崎大学医学部歯学部附属病院助手  
川下雄丈 長崎大学医学部歯学部附属病院助手  
日高匡章 長崎大学大学院生  
望月聡之 長崎大学大学院生

A. 研究目的

肝癌治療前の腸管因子を考慮した栄養療法 (Glutamin+ $\omega$ 3含有食品+乳酸桿菌) がQOL向上に寄与するかを検討する。

B. 研究方法

平成16年の長崎大学移植消化器外科で治療を受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)3例、中等度以上の肝障害を有する再発肝癌で動脈塞栓、肝切除の術前症例4例である。このうちBCAA顆粒などの栄養療法の有無とBCAA+Glutamin+ $\omega$ 3含有食品+乳酸桿菌投与の効果を肝機能、発熱などの愁訴と栄養改善度について検討した。

(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書面にて取得している。)

C. 研究結果

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が栄養状態の改善は得られなかった。肝癌治療前症例では腹部膨満感の消失程度であったが、3ヶ月以降にアルブミンの増加が認められた。また、巨大な門脈-下大

静脈(静脈管開存)短絡を有する移植前症例ではBCAA等の十分な投与(リーバクト通常量+アミノレバンEN1日1-2包)であっても脳症が出現しており、アミノ酸分析ではBCAA過剰状態による脳症増悪が疑われこれらの中止とBCAA+Glutamin+ $\omega$ 3含有食品の少量補助にて脳症を離脱した。

D. 考察

腸管因子を考慮した栄養療法はGlutaminによる腸管粘膜の栄養改善と $\omega$ 3による抗炎症作用によって門脈を介した炎症の波及・translocationを軽減させることによる腹部の愁訴改善に寄与する。一方タンパク合成については背景の肝臓が高度に障害された場合は期待できず中等度の障害でも長期の投与が必要である。

また、通常量のBCAA投与で過剰な高アミノ酸による脳症をきたした症例は複数の側副路ではなく肝臓に入る直前で短絡に全ての門脈血流が逃げるhyperdynamicな血行動態にあり腸管吸収されたアミノ酸が短時間で全身に散布されることも1つの因子と考えられる。劇症肝炎でのBCAA投与による脳症誘発は良く知られている事象であるが慢性肝不全でも特別な場合に同様の状態が起こりうる可能性を念頭に置き、栄養管理におけるアミノ酸分析を定期的に施行する必要性が示唆された。

E. 結論

腸管因子を考慮した中等度以上の肝障害症例における栄養療法は有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. 論文発表

蒲原行雄、兼松隆之

抗老化および抗加齢を目的とした最先端治療

肝臓と加齢 (in press) 日本医療企画

2. 学会発表

第9回九州肝不全研究会

福岡 2005年9月12日 巨大門脈—下大静脈短

絡路を有する慢性肝不全の一例 望月 聡、曾

山明彦、永吉茂樹、日高匡章、渡海大隆、伊藤

雄一郎、宮本俊吾、高槻光寿、川下雄丈、蒲原

行雄、兼松隆之 大曲勝久

第7回九州肝臓外科研究会

熊本 2004年7月28日 肝細胞癌破裂症例に対

する待機的肝切除術の有用性 日高匡章 蒲

原行雄 川下雄丈 高槻光寿 宮本俊吾 渡  
海大隆 曾山明彦 永吉茂樹 望月聡之 大  
野康治 兼松隆之

第30回九州外科代謝栄養研究会

福岡 2005年3月12日

高アミノ酸血症を呈した慢性肝不全の一例

望月 聡、曾山明彦、永吉茂樹、日高匡章、渡

海大隆、伊藤雄一郎、宮本俊吾、高槻光寿、川

下雄丈、蒲原行雄、兼松隆之 大曲勝久

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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
蒲原行雄 兼松隆之	肝臓と加齢	未定	抗老化および抗加齢を目的とした最先端治療	日本医療企画	東京	2005	制作中

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



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

肝がん患者の生体肝移植前後のQOLに関する研究

分担研究者 田中紘一 京都大学医学部附属病院長

研究要旨

肝がん患者の生体肝移植前後におけるQOLの変化についての報告はみられない。今回、肝がんを中心として生体肝移植を受けた成人患者の術直前と術後3ヶ月めのQOLについて、SF-36を用いたアンケート結果により検討した。対象患者は5人で、うち4人が肝がん患者であった。結果は、身体機能、体の痛み、社会生活、日常役割機能・身体で著名な改善を示し、日常役割機能・身体および活力では必ずしも改善を示さなかった。更に、経済的負担や病院の対応についてはやや悪化する症例もみられた。

生体肝移植後3ヶ月めには精神的な回復が十分にみられたが、身体的にはまだ十分な回復に到っていなかった。今後、症例を重ねて検討することが課題と考えられた。

A. 研究目的

末期肝硬変や進行肝癌に対して行われる生体肝移植は、それ自体は侵襲の大きい外科治療であるが、治療後の肝機能、ひいては全身状態を十分に改善させる可能性がある。それに伴い、患者QOLも改善するものと推測されるが、いつごろどの程度に改善するか、についての知見は殆ど報告されていない。そこで、生体肝移植患者の術前と術後3ヶ月におけるQOLを健康関連調査票SF-36を用いて評価する。

B. 研究方法

平成16年10月から12月の間に、生体肝移植を受けた成人患者5人(うち4人が肝癌患者)を対象に、SF-36を用いて、手術直前および術後3ヶ月目にアンケートを行った。次にアンケート結果から8つの下位尺度をそれぞれ点数化し、術前後の比較を行った。

(倫理面への配慮)

研究班で作成した共通の様式のインフォームドコンセントを用いた。アンケート回答者を匿名化し、回答者が不利益を被らないように配慮した。

C. 研究結果

身体機能、体の痛み、社会生活、日常役割機能・精神の4項目は著名な改善を示した。日常役割機能・身体および活力における自覚症状は必ずしも改善を示さなかった。新たに追加した質問事項では、経済的負担や病院の対応についてはやや悪化

する症例もみられた。

D. 考察

生体肝移植術後3ヶ月めには、患者は特に精神的に十分な回復を示していることが推察されたが、身体的には、まだ十分な回復には到っていなかった。

E. 結論

今回の研究ではアンケート回答者が少なく、統計的検討を行えなかった。今後、回答者を増やして、更なる検討を行うことが課題と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

1. 論文発表

上田幹子他 当科における肝癌に対する生体肝移植の成績 癌の臨床 2004年;50巻:905-912

上田幹子他 B型肝炎と肝移植 肝胆膵 2004年;49巻:523-528

朝隈光弘他 肝移植におけるHBV感染とその防御 臨床消化器内科 2004年;19巻:1527-1533

高田泰次他 肝胆膵 2005年;50巻:141-146  
Ali H, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation. Transplant Proceedings 2004; 36: 2764-2767

## 2. 学会発表

Ueda et al. Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma In A Single Center. American Transplant Congress Boston May 21, 2004

上田幹子他 当科における肝臓に対する生体肝移植の成績 日本外科学会 4月8日、大阪

高田泰次他、肝細胞癌に対する成人生体肝移植 日本消化器外科学会 7月22日、鹿児島

(発表誌名巻号・頁・発行年なども記入)

## 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

特になし

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

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、健康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。また、一年の経過では肝硬変患者より肝がん合併肝硬変患者の方が QOL の低下率は大きい傾向を認めた。

共同研究者

福島秀樹・岐阜大学医学部附属病院消化器内科・医員  
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合併肝硬変患者に対して SF-36 による QOL の評価を行い、肝がん合併肝硬変患者の QOL を肝硬変患者と比較検討した。また身体計測や血液検査を行い、肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者の QOL に影響をおよぼす因子を検討した。

B. 研究方法

対象:肝硬変患者 40 名 (平均年齢 63.5±2.3 歳、男性 22 名、女性 18 名、病因 C 型肝炎ウイルス:33 名、B 型肝炎ウイルス:2 名、その他:5 名、Child-Pugh

分類 A: 18 名、B:16 名、C:6 名) および、肝がん合併肝硬変患者 47 例 (平均年齢 67.7±1.6 歳、男性 29 名、女性 18 名、病因 C 型肝炎ウイルス:36 名、B 型肝炎ウイルス:10 名、その他:1 名、Child-Pugh 分類 A: 20 名、B:21 名、C:6 名、肝がん進行度分類 (特):4 名、(監):20 名、(凶):11 名、(働):12 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 87 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。さらに、肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者の1年のSF-36scoreの変化を比較検討した。

### 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PF、RP、GH、VT、SF、RE、の7つのサブ・スケールで、肝がん合併肝硬変患者では全ての8つのサブ・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、VT、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。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、RP、BP、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きている。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の評価の報告は少ない。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)。

一方、肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者のSF-36scoreの1年の経時変化につき検討したところ、肝がん合併肝硬変患者の方がQOLの低下率が大きい傾向を認めた(図4)。

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

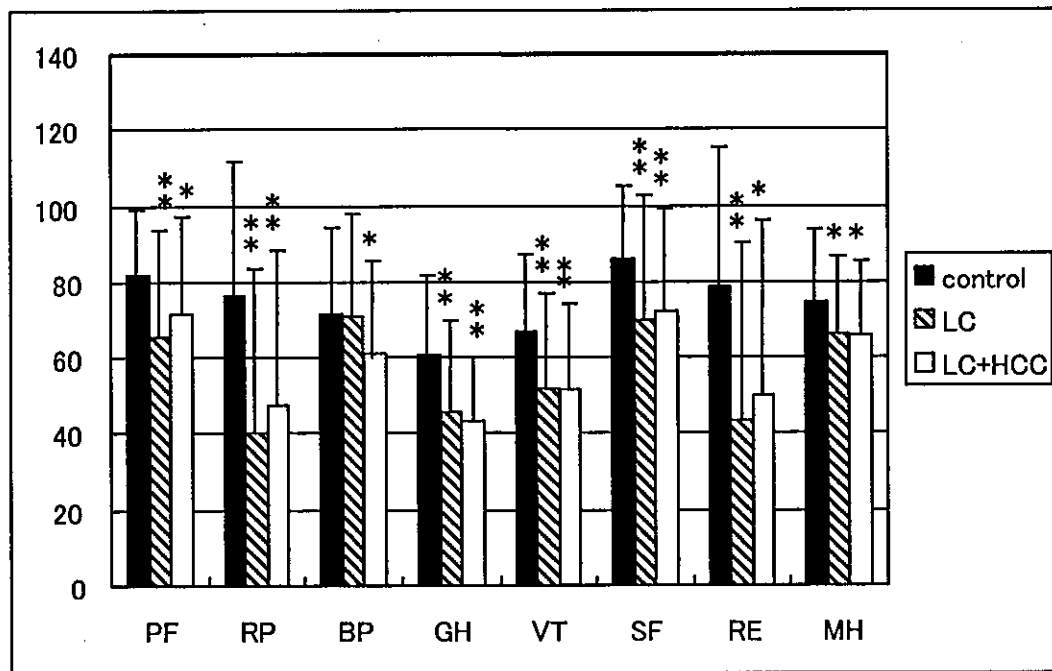
#### G. 研究発表

福島秀樹、三輪佳行、白木亮、村上啓雄、森脇久隆:肝硬変・肝癌患者におけるQOL評価に関する検討. 栄養 評価と治療 vol.21(6),73-77,2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

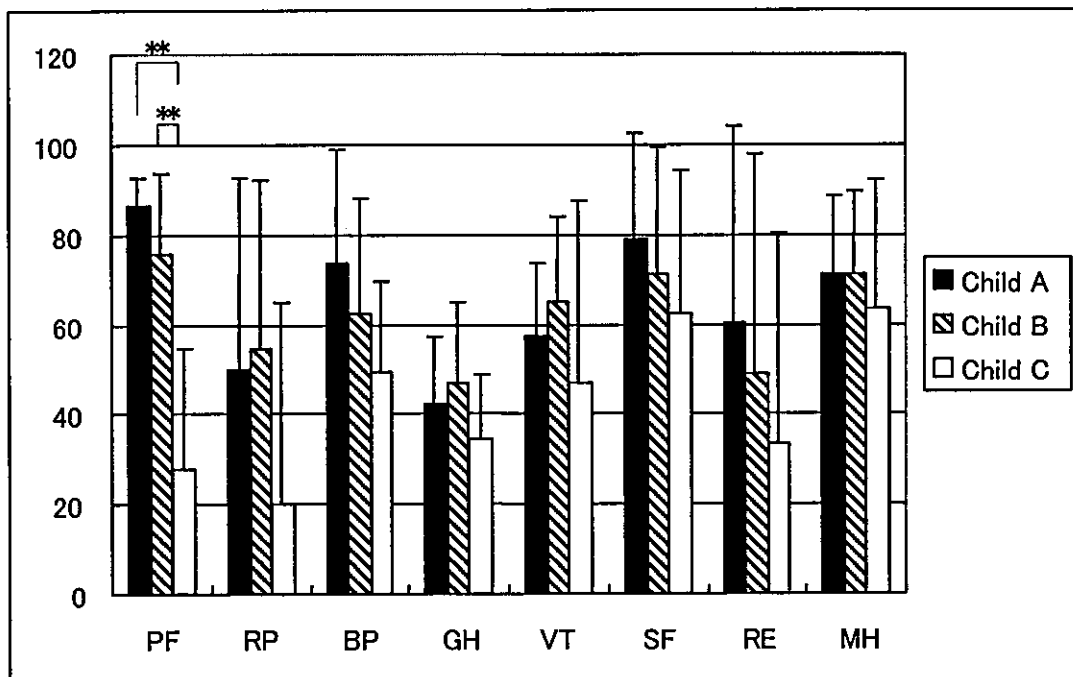
特に記載することなし

図1. 疾患群による SF-36 Score の比較



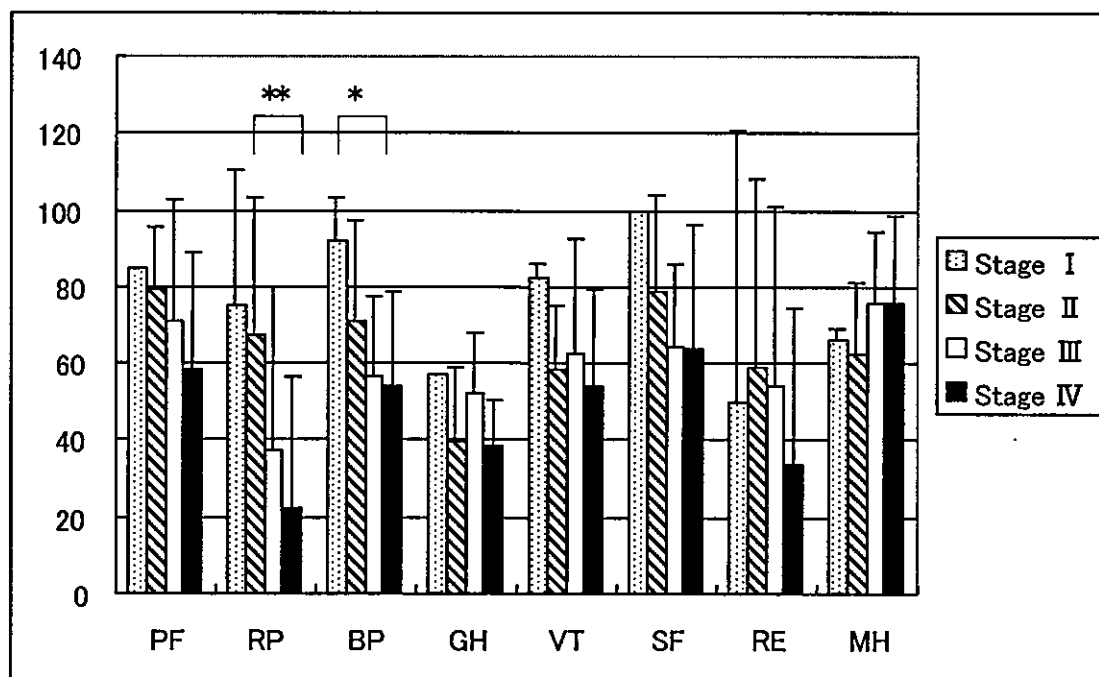
\* P<0.05 , \*\* P<0.01 versus control

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<0.01 (Mean±S.D.)

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



\* P<0.05      \*\* P<0.01      (Mean±S.D.)

表1 肝がん合併肝硬変患者におけるStepwise regression

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	肝癌進行度	-0.760	<0.01
RP	1	Child scores	-0.457	0.01
BP	1	Child scores	-0.382	0.05

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 QOL：栄養状態と入院期間、治療後合併症の関連  
② 肝がん患者におけるがん治療後の転移巣出現を規定する宿主要因

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 肝癌患者では癌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では、治療後に発熱などの合併症を併発する頻度が高く、入院期間が延長する可能性がある。そこで、2004 年 1~12 月に癌治療の目的で入院した肝癌患者 204 人を対象に、入院期間や治療後の熱発期間に影響する要因を多重ロジスティック回帰分析によって検討した。入院期間に寄与する因子としては血清コリンエステラーゼ値が抽出されたが、Child-Pugh スコアは有意ではなかった。一方、治療後の発熱期間に寄与する因子としては、Child-Pugh スコアが抽出された。従って、肝癌患者の栄養状態は肝予備能とは独立した入院期間を規定する要因と推定され、栄養状態を改善させることで入院期間を短縮が可能であり、QOL 向上に繋がると考えられた。② 肝癌では治療後の再発が不可避であり、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。Osteopontin は Th1 系免疫応答の開始に必須の cytokine であるが、肝癌転移を促進する細胞外 matrix としても作用する。そこで、肝癌を併発した C 型慢性肝疾患 37 例を対象に nt -443 の osteopontin promoter SNP を解析したところ、血小板数が  $11 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上の 11 例は全例でその allele が C/T または C/C であった。また、初回の肝癌治療後に再発するまでの期間を Kaplan-Meier 法で検討すると、C/T の症例はこの期間が短期であった。従って、同 SNP を検討することにより、肝発癌やその転移、再発が早期に生じる症例を事前に予測できる可能性があると考えられた。

<研究協力者>

中村 有香 埼玉医科大学・消肝内科・助手  
浜岡 和宏 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  
柿沼 徹 埼玉医科大学・消肝内科・講師  
稲生 実枝 埼玉医科大学・消肝内科・講師

中山 伸朗 埼玉医科大学・消肝内科・講師  
松井 淳 埼玉医科大学・消肝内科・講師  
名越 澄子 埼玉医科大学・消肝内科・助教授  
持田 智 埼玉医科大学・消肝内科・教授

① 肝がん患者の QOL：栄養状態と入院期間、治療後合併症の関連

A. 研究目的

肝癌患者では癌治療後に発熱などの合併症を併発して、入院期間が延長する場合がある。特に、栄養状態が不良の患者では、合併症を併発する頻度が高く、その程度は重篤であると推定され、QOL は高度に損なわれる可能性がある。この仮説を検証するために、肝癌患者の入院期間及び癌治療後の発熱期間に影響を与える要因に関して、多変量解析による検討を行なった。

B. 研究方法

2004 年 1 月 1 日から 12 月 31 日まで埼玉医科大学消化器・肝臓内科に肝癌の治療目的で入院した症例を対象とした。栄養状態の指標としては、身長、体重、アルブミン、コリンエステラーゼ、総

コレステロール及び中性脂肪の血清濃度、尿中尿素窒素量、BTR (BCAA/Tyr)、末梢血リンパ球数を入院時に測定した。これら指標と一般肝機能検査値に関して、肝癌の治療法と入院期間及び治療後に  $37^{\circ}\text{C}$  以上の発熱が生じた期間との関連を解析した。単変量解析には t 検定、 $\chi^2$  検定及び Mann-Whitney U 検定を、多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いて、 $p < 0.05$  を有意とした。

C. 研究結果

1) 患者内訳：対象は肝癌患者 204 例（平均年齢 69 才，男：女=144：60）で、成因は C 型 169 例，B 型 15 例，非 B 非 C 型 20 例であった。肝障害度は Child-Pugh スコアで grade A が 134 例，B が 67 例，C が 3 例であった。肝癌に対する治療は 135 例で IVR（肝動脈塞栓術，肝動注化学療法）を，56 例でラジオ波焼灼療法 (RFA) を実施した。



栄養状態に關与する指標は [中央値 (平均 ± 標準偏差) は、体重 58 kg (58 ± 10) , 身長 160 cm (158 ± 8) , 血清コリンエステラーゼ値 134 IU/L (145 ± 68) , アルブミン濃度 3.7 mg/dL (3.7 ± 0.6) , 総コレステロール濃度 148 mg/dL (150 ± 33) , 末梢血リンパ球数 1,171 /mm<sup>3</sup> (1,365 ± 845) であった。

2) 入院期間に寄与する要因：先ず、単変量解析によって入院期間との関連を検討したところ、Child-Pugh スコア (A : B or C, p=0.021) , コリンエステラーゼ値 (134 IU/L 以上 : 未満, p=0.004) , 治療法 (IVR : RFA, p=0.018) の 3 因子に有意差が認められた。これら 3 因子に年齢、性別を加えて多変量解析を実施したところ、コリンエステラーゼ値は有意な因子 (Odd 比 0.488, 95%CI : 0.241-0.986, p<0.045) として抽出されたが、Child-Pugh スコアや治療法は有意でなかった。コリンエステラーゼ値が 134 IU/L 未満の症例の平均入院期間は 14.7 日であり、134 IU/L 以上の症例の 11.8 日に比して有意に長期であった。

3) 発熱期間に寄与する要因：単変量解析では Child-Pugh スコア (p=0.017) , 血清コリンエステラーゼ値 (p=0.018) , プロトロンビン時間 (83% 以上 : 未満, p=0.046) の 3 因子と発熱期間との間に有意差が認められたが、治療法は有意な因子として抽出されなかった。これら 3 因子に性別と年齢を加えて多変量解析を実施したところ、Child-Pugh スコアのみが有意な因子 (2.729 : 1.006-6.983, p=0.036) として抽出された。スコアが grade A の症例は平均発熱期間が 3.85 日であり grade B ないし C の 5.52 日に比して有意に短期であった。

#### D. 考察

肝癌患者の入院期間に寄与する因子としては、単変量解析では治療法、Child-Pugh スコア、コリンエステラーゼ値が抽出された。治療法に関しては、RFA は IVR に比して入院期間が長期であったが、RFA を実施した症例では肝癌が完全に焼灼されるまで、繰り返し治療を行なう場合があることが原因と考えられた。しかし、多変量解析では治療法と Child-Pugh スコアは有意な因子としては抽出されず、コリンエステラーゼ値のみが有意であった。Child-Pugh スコアとは独立にコリンエステラーゼ値が抽出されたことから、肝癌患者の入院期間には、肝障害度よりも栄養状態の寄与が大きいものと推定された。一方、37°C 以上の発熱が生じる期間に関しては、単変量解析ではコリンエステラーゼ値、Child-Pugh スコアとともにプロトロンビン時間が抽出されたが、多変量解析では Child-Pugh スコアのみが有意であった。この成績は、肝癌治療後の発熱に、治療法よりも肝障害度の寄与が大きいことを示唆しており、その背景となる病態生理の検討が今後の課題である。なお、

今回の解析では、肝癌の径や個数など腫瘍因子を要因として加えておらず、この点に関しても今後の検討が必要であろう。

#### E. 結論

肝癌患者の入院期間や癌治療後の発熱期間には、肝障害度とともに栄養状態が影響を与えていた。従って、患者の栄養状態を改善することで、癌治療後の入院期間は短縮し、QOL は向上する可能性があると考えられた。

#### 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 (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

#### ② 肝がん患者におけるがん治療後の転移巣出現を規定する宿主要因

##### A. 研究目的

肝癌患者では治療後の再発し、再治療を実施せざる得ない症例が少なくない。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、肝癌の再発形式は、癌の分化度により規定されると考えられてきたが、Th1 系免疫応答を介する腫瘍免疫もこれに關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。転移巣を有する肝癌は osteopontin 発現が高度であり、マウスにおける癌細胞の移植実験では、その中和抗体を投与することで癌転移が抑制されることから、細胞外 matrix として肝癌の脈管浸潤や転移を促進すると考えられている (Ye QH, *et al. Nature Med* 2003; 9: 416) 。また、osteopontin は Th1 系免疫応答の開始に必須の cytokine であることから (Ashker *et al. Science* 2000; 287: 860) , 腫瘍免疫を介して、肝癌の転移を制御している可能性がある。一方、我々はヒト osteopontin 遺伝子の promoter 領域を解析し、nt -155, -443, -616,

-1,748 の 4 カ所に単塩基変異 (SNPs) を発見し、これらのうち nt -443 の SNP は C 型慢性肝炎における肝炎活動性を規定している可能性を報告した (Mochida *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1079)。従って、同 SNP は肝における osteopontin 発現を介して、腫瘍免疫や癌浸潤を制御している可能性がある。そこで、肝癌患者を対象に osteopontin promoter SNP を解析し、肝癌の臨床像との関連を検討することで、転移巣出現を規定する宿主因子を探索した。

## B. 研究方法と成績

対象は肝癌を併発した C 型慢性肝炎患者で、遺伝子解析に同意した 37 例。末梢血単核球から DNA を抽出し、nt -443 の osteopontin promoter SNP を INVADER 法で解析した。また、同 SNP の allele と初回の肝癌出現時の臨床所見、治療後再発までの期間との関連を検討した。

nt -443 の SNP は C/C が 5 例 (14%)、C/T が 23 例 (62%)、T/T が 9 例 (24%) であり、その頻度は既報 (Mochida *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1079) の肝癌を併発していない C 型慢性肝炎症例 (それぞれ 17%, 51%, 32%) と差異は認められなかった。しかし、肝癌出現時の末梢血血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) が 11 以上の症例は全例が C/C (2 例) ないし C/T (9 例) の allele を呈しており、C/T 例における血小板数 (平均  $\pm$  標準偏差) は  $11.28 \pm 4.75$  であり、T/T 例の  $7.89 \pm 2.36$  より有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。肝癌に対する治療後に初回の再発が認められるまでの期間を Kaplan-Meier 法で検討したところ、nt -443 の SNP が C/T の症例は、T/T に比して短期であったが、その差は有意ではなかった。

## C. 考案と結語

Osteopontin 遺伝子の promoter 領域における nt -443 の SNP は C 型慢性肝炎の活動性を反映しており、血清 ALT 値が 2 年以上にわたって正常範囲内の患者は、その allele が 88% は C/T ないし C/C であり、異常値を示す患者に比して有意に高率であった。従って、これら allele の症例は慢性肝炎が進展せず、肝発癌の頻度は低いと考えられる。しかし、末梢血血小板数が  $11 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上で肝発癌を生じた症例は全例が C/T ないし C/C を呈する

ことから、これら allele の C 型慢性肝炎症例は肝線維化の進展が軽度でも肝発癌を生じるリスクが高いと推定された。また、症例数が少ないため有意差は得られなかったが、これら allele の症例では、肝癌に対する治療後の再発も高率である可能性がある。以上より、nt -443 の osteopontin promoter SNP を解析することによって、肝発癌のリスクや治療後の予後を予測することが可能になると考えられた。

## 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.

Naito M, *et al.* SNPs in the Promoter Region of Osteopontin Gene as a Marker Predicting the Efficacy of Interferon-Based Therapies in Chronic Hepatitis C Patients. *J Gastroenterol* (in press)

### 2. 学会発表

Matsui A, *et al.* SNPs in the Promoter Region of Osteopontin Gene can be a Predictive Marker for Therapeutic Efficacy of Interferon in Chronic Hepatitis C Patients. 55<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases, Boston, Nov., 2004.

Nakao N, *et al.* SNPs in the Promoter Region of Osteopontin Gene as Host Factors to Determine Development of Autoimmune Hepatitis. 55<sup>th</sup> Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases, Boston, Nov., 2004.

## 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