200400680B

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

平成14～16年度　総合研究報告書

主任研究者　藤原　研司

平成17（2005）年4月

目　　次

Ⅰ．総合研究報書…… 3
肝がん患者のQOL向上に関する研究
主任研究者　藤原　研司

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表…… 13

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）
平成14～16年度　総合研究報告書

「肝がん患者のQOL向上に関する研究」

主任研究者　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：（目的）肝がんは根治的治療が行われても再発が避けられず，治療を長期に亘って繰り返さざるを得ない。従って，治療法の選択に際しては生存率のみではなく，患者のQOL（quality of life）を考慮する必要がある。そこで肝がんに対する各種治療法の有用性をQOLの観点から評価をすることを目的として，初めにretrospective studyを，さらに独自に肝がん患者用の新規質問票を作成してprospective studyを実施した。（方法）Retrospective study：1998年1年間に全国10施設で肝がんに対する初回の治療を実施した症例を対象とした。ICU入院，一般病棟入院の安静度，外来通院頻度別にQOLの程度を指数化し，これを基にQuality-Adjusted Life Years（QALYs）を算出し，治療法との関連性を検討した。Pilot study：分担研究者を対象に，SF-36の質問項目以外で肝がん患者のQOLを評価する際に必要な事項についての見解を調査した。提案された項目を取捨選択して計21項目からなる新規質問票を作成した。848例の慢性肝疾患患者を対象に，SF-36と新規質問票を用いたアンケート調査を行い，新規質問票の因子分析と信頼性を解析した。Prospective study：新規質問票とSF-36を用いて肝がんの初回及び再治療例を対象に治療前と治療後3ヶ月毎にQOLを評価した。（結果）Retrospective study：治療後365日までの短期予後は，生存期間や生存率で比較するとPMCT，PEIT，手術の間に差異が認められなかったが，これをQALYsに変換するとPMCTが他の治療法より有意に良好であることが明らかになった。Pilot study：新規質問票のうち肝がん治療後用の3項目を除く18項目は，4種類の下位尺度に分類された。その信頼性はCronbach α係数が0.70以上であった。肝がん治療後3ヶ月で，手術群のRP（日常役割機能）スコアは低下し，RFA群との間に有意差を認めた。Prospective study：手術群では治療前に比して治療後のBP（体の痛み）が有意に低値であった。肝がん治療後，IVR群の新規質問票・D（経済的負担感）スコアは低下し，手術群との間に有意差を認めた。肝がん治療時の痛み（Q19）のスコアは，RFA群で他より有意に低値であった。治療後の皮膚症状（Q20）のスコアは，手術群に比べRFA群で有意に高値であった。（考察と結語）治療後3ヶ月までのQOLに関しては，治療時の痛みをコントロールできれば，RFA治療後のQOLは他の治療法に比べて良好である可能性が示された。新規質問票はSF-36と共に用いることで肝がん患者のQOLの評価に有用であると考えられた。

＜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
工藤　正俊　近畿大学・消化器内科・教授
熊田　博光　虎の門病院・消化器科・部長
佐田　通夫　久留米大学・第二内科・教授
國土　典宏　東京大学・肝胆膵外科・助教授
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
兼松　隆之　長崎大学大学院・移植・消化器外科・教授
田中　紘一　京都大学大学院・移植免疫学・教授
森脇　久隆　岐阜大学・臓器病態学講座消化器病態学分野・教授

＜研究協力者＞

中山　伸朗　埼玉医科大学・消肝内科・講師
赤松　雅俊　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

A. 研究背景と目的

近年，我が国で急増する肝がん患者の治療としては局所療法，interventional radiology（IVR），

肝切除，肝移植などが実施されている。通常，肝がんの進行度や肝予備能を基に治療法が決定されており，生存率や再発率を指標として，その有用性が検討されてきた。しかし，いかに根治的な治療が施されても，肝がんは多中心性に発生するので再治療が不可避となる。従って，治療法の決定に際しては，患者の QOL（quality of life）も考慮する必要がある。しかし，肝がん治療後の患者の予後を，QOL も考慮して評価した報告は国内外を問わず皆無であった。

そこで，平成 14 年度より，肝がんの治療経験が豊富で，最先端の治療法を導入している全国 10 施設の協力を得て，各種治療法の有用性を，生存率のみでなく，QOL も考慮した全人的医療の観点から評価する研究を開始した。

QOL の概念は，1948 年に Karnofsky が患者の日常動作を定量化し，performance scale として報告したことに端を発している。欧米では 1976 年に Campbell が QOL を「個人の全ての経験からもたらされる健康状態に関する主観」と定義し，わが国でも医療の有用性を評価する指標の一つとして重要視されるに至っている。この「個々人の主観」である QOL を評価するために様々な質問票が，包括的あるいは疾患特異的尺度として欧米を中心に開発されてきた。1984 年には Schipper らが QOL 評価のための質問票である Functional Living Index-Cancer（FLIC）を発表した。一方，Torrance らが 1970 年代より提唱した utility theory（効用値理論）の QOL 評価への応用は，1980 年代に Quality-Adjusted Life Years (QALYs) の確立へと発展した。1980 年代後半に開発された Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）は，各国語訳が完成して国際的に汎用されている健康関連 QOL 尺度である。がん治療における QOL の評価法としては 1993 年に European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module（EORTC QLQ-C30）や Functional Assessment of Cancer Therapy（FACT）が発表されている。

初年度は，1998 年に初回治療を実施した肝がん患者を対象に，治療後の QOL に関する retrospective study を実施した。この検討では，入院時の安静度と外来通院頻度に応じて効用値を設定して QALYs を算出した。

2 年目の平成 15 年度は，患者の主観的な満足度としての QOL を，直接的に評価する目的で，肝がん患者専用の質問票を作成することを検討した。がん患者を対象とした質問票としては，我が国では 1993 年に厚生省がん研究助成金研究班（班長：栗原稔）が「がん薬物療法における QOL 調査票」を発表し，改良されたものを用いた胃がん化学療法の研究が進行中とされていた。一方，慢性肝疾患患者を対象とした QOL の調査では，質問票として SF-36 を用いた prospective な検討が多数報告されている。福原らは C 型慢性肝疾患 480 例を対象に SF-36 を用いて QOL を調査し，Child B の肝硬変症例は慢性肝炎や Child A の肝硬変症例に比較して，6 項目でのスコアが有意に低下していることを明らかにした。C 型慢性肝炎患者は健常人と比較して，SF-36 の 8 項目でスコアが低下していることも報告されている。また，肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変及び原発性硬化性胆管炎患者 157 名での調査は，肝移植後に QOL が改善することが明らかになっている。しかし，SF-36 は肝がん患者を念頭に開発されたものではない。肝不全の程度のみならず，腫瘍の進展度が予後を規定する肝がん患者を対象とする場合には，包括的尺度の SF-36 と併用する独自の調査票を開発することが必要と結論された。

新たに作成した質問票の有用性を評価するために，各研究者の施設において，計 848 例の慢性肝疾患患者を対象に，pilot study としてアンケート調査を平成 15 年 12 月に実施した。さらに 3 年目の平成 16 年度は，新規質問票を SF-36 と共に用いて肝がん治療前および治療後に定期的な QOL 調査を行い，経過を追跡する prospective study を実施することになった。

B. 方　法

1．Retrospective study

1998 年 1 月 1 日～12 月 31 日までに，各施設で肝がんに対する初回の治療を実施した症例を対象とした。各症例における腫瘍の大きさと広がり，肝障害度，治療法とその時期及び治療後の経過を，カルテを基に retrospective に調査した。治療後の経過に関しては，生存中は ICU 入院，一般病棟入院，外来通院回数などの生活状況に応じて QOL の程度を指数化し，これを基に治療開始 1 年後までの生存期間 QALYs として算出した。

QALYs の算出に用いる指数は，安静の程度や外来通院の頻度を基に，以下のように設定した。

＜入院中＞	効用値
ICU	0.15
ベッド上安静	0.20

病棟内自由	0.30
＜外来通院中＞	
週２回以上	0.50
週１回	0.60
月２回以上週１回未満	0.70
月１回	0.80
２ヶ月に１回	0.90
２ヶ月に１回未満	0.95

２．新規質問票の作成

SF-36 以外に QOL 調査票に網羅すべき項目を，肝がん治療の専門分野毎に夫々の分担研究者がリストアップし，これらをまとめて新規質問票を作成した。

３．Pilot study

新たに作成した質問票の有用性を評価するために，各研究者の施設において，慢性肝疾患の患者を対象に，アンケート調査を平成 15 年 12 月に実施した。調査用紙は SF-36 日本語版（一号用紙），新規質問票（二号用紙），基礎データ（三号用紙），治療内容（四号用紙）の 4 種類から構成されている。SF-36 および新規質問票の記入内容は事務局（埼玉医科大学：中山）でスコア化し，肝がん治療法との関連を検討した。肝がんを発症した患者については，患者本人に医師が肝がんを告知したか否かについても調査対象とした。なお，解析に際しては，アンケートの成績や患者情報を匿名化し，プライバシーの保護に万全の注意を払った。本研究は，参加 10 施設それぞれの倫理委員会において承認をうけた後，調査を開始した。

SF-36 は PF（身体機能），RP（日常役割機能・身体），BP（身体の痛み），SF（社会生活機能），GH（全体的健康感），VT（活力），RE（日常役割機能・精神），MH（心の健康）の 8 項目の下位尺度から構成される。下位尺度毎に合計点を 0-100 に換算してスコアとした。また，新規質問票は A「身体症状」，B「サービスに対する満足度」，C「不安感」，D「経済的負担」の四つの下位尺度に分類される 18 項目の質問と肝がん治療後にのみ適応する 3 項目の質問から構成され（平成 15 年度総括報告書を参照），SF-36 と同様に下位尺度毎に合計点を 0-100 に換算してスコアとした。なお，治療後の 3 質問項目に関しては別途に評価した。

統計解析として 2 群間の比較には，t-検定または Welch の検定を用い，3 群間以上の比較には分散分析（ANOVA）後に多重比較を行った。解析ソフトは，DAstat，SPSS 12.0J for Windows を用いた。

４．Prospective study

肝がん患者を対象に，がん治療前及び治療後より 3 ヶ月毎に pilot study と同様，新規質問票を SF-36 と共に用いてアンケート調査を施行した。新規質問票の 18 項目は，4 種類の下位尺度に分類することができたが，今回の検討では，下位尺度毎に合計を計算し，0-100 のスコアに換算して比較した。治療後のみに適応する 3 項目の質問に関しては，それぞれ別途に検討した。また，経過観察中に肝がんが再発して追加治療を実施した症例は解析対象から省いた。また，新規質問票のうち，欠損値が出た症例も解析対象から除外した。

C. 結　果

１．Retrospective study

1) 対象の背景因子と治療法

10 施設より計 339 例（男 254 例，女 85 例：66.9 ± 9.5 歳（平均± 標準偏差；4 - 87 歳）が登録された。腫瘍側の要因では，個数は単発が 163 例（48.1%），2~3 個 109 例（32.2%），4 個以上 53 例（15.6%），最大径は 3 cm 以下が 185 例（54.6%），3 cm を超え 5 cm 未満 80 例（23.6%），超 5 cm 66 例（19.5%）であった。腫瘍の最大径 3 cm 以下，個数 3 個までの症例は 165 例であり，全体の 48.7%を占めていた。Child-Pugh スコアで評価した肝障害度は，grade A 243 例（71.7%），B 81 例（23.9%），C 12 例（3.5%），不明 3 例であった。

初回の治療法は，外科手術 102 例(生体部分肝移植 2 例を含む：30.1%），TAE 127 例（37.5%），動注化学療法 35 例（10.3%），経皮的エタノール注入（PEIT） 56 例（16.5%），経皮的マイクロ波凝固（PMCT） 7 例（2.1%），経皮的酢酸注入（PAIT） 11 例（3.2%），放射線療法 1 例（0.3%）であった。これら症例のうち，入院及び外来通院状況について，初回治療後 365 日までの経過が判明しているのは 276 例（81.4%）であり，その内訳は生存 243 例，死亡 33 例であった。

2) 初回治療法別の生存期間と QALYs

初回の治療法別に生存率を Kaplan-Meier 曲線で表示し，1 年生存率を算出したところ，手術 96.7%，TAE 82.7%，化学療法 77.5%，PEIT 98.1%，PMCT 100%，PAIT 62.5%であった。手

術，PEIT，PMCT の間には生存率に差異は認められていない。治療法毎に QALYs を算出し，これを基にした Kaplan-Meier 曲線を作成すると，何れの治療の場合も曲線は左方に移動した。

治療開始 365 日後までの生活状況が判明している 276 例で生存日数（平均 ± 標準偏差）を計算すると，PMCT 365.0 ± 0.0，PEIT 360.2 ± 33.1，手術 360.1 ± 28.3，TAE 325.0 ± 91.4，動注化学療法 319.7 ± 91.1，PAIT 321.0 ± 67.0 であり，PEIT 後の生存日数は TAE，化学療法，PAIT に比して有意に長期であった。また，手術と TAE，動注化学療法，PAIT との間にも生存日数に有意差が認められた。一方，これら日数を QALYs に換算すると，PMCT 327.9 ± 19.0，PEIT 266.4 ± 39.0，手術 255.1 ± 53.4，TAE 219.7 ± 78.3，動注化学療法 190.6 ± 74.2，PAIT 202.8 ± 67.0 であり，PMCT は TAE，化学療法，PAIT のみならず，手術や PEIT に比しても有意に長期であった。また，手術は動注化学療法に比して，PEIT は TAE，動注化学療法，PAIT に比して，QALYs が有意に長期であった。なお，治療開始 365 日後まで生存した症例に限定して QALYs を計算した場合は，PMCT 327.9 ±19.0，PEIT 270.5 ± 26.7，手術 260.6 ± 44.7，TAE 252.3 ± 35.8，PAIT 245.4 ± 36.1，動注化学療法 226.4 ± 35.4 であり，PMCT は他の 5 つの治療法に比較して有意に長期であった。

3) 径 3cm 以下，3 個以下の症例での QAYLs

腫瘍の最大径が 3 cm 以下，個数 3 個までの症例で，初回治療を開始後 365 日まで生存したものに限定して QALYs を算出すると，PMCT 327.9 ± 19.0，PEIT 277.0 ± 20.6，手術 268.9 ± 33.0，TAE 259.0 ± 34.5，PAIT 245.4 ± 36.1 であった。動注化学療法を行った症例には，この条件を満たすものは存在しなかった。PMCT は他の何れの治療法に比しても，QALYs が有意に長期であった。また，PEIT 後の QALYs は，TAE，PAIT に比較して有意に長期であった。

4) 肝障害度と生存期間，QALYs

Child-Pugh のスコア別に生存率を Kaplan-Meier 法で解析すると，grade A と B の間では差が認められなかった，A 及び B は C に比して予後が有意に良好であった。夫々の生存日数（平均 ± 標準偏差）は，grade A が 348.8 ± 55.5，B が 328.2 ± 91.0，C が 290.9 ± 113.8 であり，A と C の間で有意差を認めた。一方，これを QALYs に換算すると，A は 244.4 ± 64.0，B は 227.4 ± 80.9，C は 178.8 ± 82.0 となり，A と C の間で差異は同様に有意であった。

2．新規質問票の作成

分担研究者を対象に，肝がん患者の QOL を調査する際に必要な質問項目に関するアンケート調査を実施したところ，SF-36 に追加すべき事項として計 89 の質問項目が集計された。これらを基に，類似した内容の質問事項をまとめることで，24 項目からなる質問票（案）を作成し，各分担研究者に提示して意見を求めた。その結果，計 21 の質問項目が選択され，また，治療時の痛みや皮膚の症状を問う 3 項目は，治療前の調査では回答の対象にならないことから，これらは別事項として，治療後の該当症例のみで回答する形式とした。なお，追加した 21 項目は，併用する SF-36 と同様に 6 段階評価とし，過去 1 ヶ月の状態について問う形式にした。各質問項目のスコアは，健康状態が良い場合が高得点になるように数値化した。

3．Pilot study

1) 調査対象の背景

10 施設より計 848 例 [男 544 例，女 304 例：61.5 ± 12.7 歳（平均 ± 標準偏差；21 - 88 歳）]が登録された。肝がんを併発した症例は 494 例であった。慢性肝疾患の成因は，B 型肝炎 171 例，C 型肝炎 518 例で，ウイルス性慢性肝疾患が全体の 81%を占めていた。その他の成因では，自己免疫性肝炎（AIH）15 例，原発性胆汁性肝硬変（PBC）20 例，原発性硬化性胆管炎（PSC）11 例，アルコール性 肝障害 21 例，非 B 非 C 型肝炎 4 例，ウィルソン病 4 例が登録された。

2) SF-36

対象を肝硬変群と非肝硬変群に分け，肝硬変群はさらに Child-Pugh （C-P）Score により A，B，C の 3 群に分類した。SF-36 のスコアで 4 群間を比較すると，全ての下位尺度で有意差（$p<0.05$）が認められた。非肝硬変群と C-P 分類 A 群の間に有意差が見られた下位尺度は PF，RP，GH の 3 項目であった。C-P 分類 A 群と B 群の間では全ての下位尺度で差異が認められ，C-P 分類 B 群と C 群の間では RE のみで有意差が確認された。

次いで，対象を肝がん併発の有無と肝硬変の有無で 4 群に分類して比較したところ，全ての下位尺度において有意差が認められた。しかし，この差異は肝硬変の有無に基づいたものであり，肝硬変群を肝がん併発の有無で 2 群に分けて比較しても，全ての下位尺度において差異は認められなかった。また，非肝硬変群を同様に比較すると，肝がん併発群は非併発群より MH のス

コアが高値であったが，他の下位尺度には差異が認められなかった。

肝がんに対する治療歴を有する症例では，最後に実施された治療法と各下位尺度の関連を検討した。PF，RP，GH，VT，RE，MH の 6 項目の下位尺度において治療法間で有意差が認められ，手術，TAE，局所療法，化学療法の順にスコアが高値であった。また，これらの患者を癌告知の有無で 2 群に分類すると，PF，RP，BP の 3 項目において，告知群が非告知群に比してスコアが有意に高値であった。

3) 新規質問票

新規質問票の 21 項目のうち，肝がん治療後の質問事項である 3 項目を除く 18 項目を対象に，主因子法で固有値が 1 以上になる因子を抽出すると，これら項目は 4 因子に分類されることが判明した。Q6 の第 1 因子への負荷量が 0.30，Q15 の第 2 因子への負荷量が 0.28 と低値であったが，他の質問項目はそれぞれ 1 つの因子に 0.35 以上の負荷量を示した。第 4 因子に高い負荷量を示したのは Q5 のみであった。

これら尺度の信頼性を検討するため，Cronbach の α 係数を算出した。α 係数の値は，第 1 因子 0.81，第 2 因子 0.74 で Q15 を除くと 0.81，第 3 因子 0.78 となり，いずれも 0.70 以上の高い値であった。

対象を非肝硬変群，肝硬変群は C-P 分類 A，B，C の計 4 群に分けて，新規質問票 18 項目のスコアを解析したところ，Q1，Q6-Q14，Q16-Q18 の 13 項目で有意差が認められた。また，非肝硬変群と C-P 分類 A 群の間では Q10 で，C-P 分類 A 群と B 群では Q1，Q2，Q6-Q10，Q13，Q14 の 9 項目で，C-P 分類 B 群と C 群の間では Q9 と Q12 の 2 項目で差異が認められた。

SF-36 の場合と同様に，肝がん併発の有無と肝硬変の有無で 4 群に分類して比較したところ，Q1，Q5-Q14，Q16，Q17 の 13 項目において有意差が認められた。また，非肝硬変群では肝がん併発群が非併発群に比して Q5 のスコアが高値であり，一方，Q5 のスコアが低値であった。肝がんに対する治療歴を有する症例でも同様の検討を行ったところ，Q1，Q6-Q11，Q13，Q14 の 9 項目で有意差が認められた。手術を受けた症例は他の何れの治療群に比しても Q14 のスコアが高値であった。また，化学療法を受けた症例は他の何れの治療群に比しても Q7 と Q9 のスコアが低値であった。

4．Prospective study

1) 調査対象の背景

10 施設で計 178 例 [男 138 例，女 40 例：66 歳 4 ヶ月 ± 10 歳 2 ヶ月（平均 ± 標準偏差；34- 90 歳）]を対象に，計 348 件のアンケート調査が実施された。慢性肝疾患の成因は，B 型肝炎 31 例，C 型肝炎 106 例で，ウイルス性慢性肝疾患が全体の約 80%を占めていた。その他の成因では，自己免疫性肝炎（AIH）1 例，原発性胆汁性肝硬変（PBC）1 例，アルコール性肝障害 4 例が登録された。

2) 全症例における治療 3 ヵ月後までの検討

平成 17 年 2 月末日現在，治療後 6 ヶ月以降までの経過が評価できた症例は，肝切除施行例は 24 例であったが，他の治療法を実施した症例は 3 例であった。そこで，治療後 3 ヶ月までの評価が可能であった 89 症例のうち，3 ヶ月以内に追加治療を実施された 2 例を除いて 87 症例を対象として，計 174 件のアンケート調査を解析した。87 症例の背景は，男 59 例，女 28 例：66 歳 11 ヶ月± 9 歳 3 ヶ月（平均 ± 標準偏差；44-90 歳）で，B 型肝炎 15 例，C 型肝炎 50 例，その他 20 例だった。治療法は，肝切除術 46 例，IVR（TAE，Chemolipiodolization など）12 例，RFA（ラジオ波焼灼術）23 例，肝移植 6 例であった。

肝がん治療前後（肝移植を除く）における SF-36 の身体的健康度に関する各下位尺度スコアでは，PF（身体機能），BP（体の痛み）の両スコアはすべての治療法で低下し，GH（全体的健康感）のスコアは改善する傾向が認められた。肝切除群では，治療前に比して治療後の BP スコアの低下が有意であった。肝切除群では治療後に RP（日常機能役割）のスコアが低下したが，RFA 群では上昇しており，両群間では有意差が認められた。SF-36 の身体的健康度の各下位尺度スコアには有意な変動が見られなかった。しかし，RFA 群では，治療後に VT（活力），SF（社会生活機能），RE（日常生活役割・精神）の各スコアが改善する傾向が認められた。

一方，新規質問票に関する検討では，IVR 群では治療後に下位尺度の中で，D（経済的負担感）のスコアが低下し，手術群との間に有意差が認められた。また，IVR 群では C（不安感）のスコアが低下する傾向が見られたのに対して，RFA 群では有意差ではないものの改善がしていた。肝がん治療後のみに適応する質問項目では，Q19（肝がん治療時の痛み）のスコアが RFA 群は他の治療群に比して有意に低値であった。一方，Q20（治療後の皮膚症状）のスコアは，肝切除群に比して RFA 群で有意に高値であった。

3) StageⅡ症例を対象とした治療3ヵ月後までの検討

治療後3ケ月までの経過を観察できた87例を肝癌取扱規約によって分類すると，stageⅡでは肝切除群16例，RFA群10例，IVR群2例であったが，他のstageの症例は，stageⅢの肝切除群12例以外は，いずれの治療群も7例以下と少数であった。そこで，stageⅡの症例に限定して，外科切除群とRFA群のQOLを比較検討した。SF-36の身体的下位尺下度，精神的位尺度に関しては，何れの群も治療前後で全症例での検討と同様の変動が見られたが，これらの差異は有意でなかった。新規質問票のうち，D（経済的負担感）のスコアはIVR群で低値であり，肝切除群との間に有意差を認めた。肝がん治療後にのみ適応する質問項目では，Q19（肝がん治療時の痛み）のスコアがRFA群において他の治療群より有意に低値であった。またQ20（治療後の皮膚症状）のスコアは，肝切除群に比してRFA群で有意に高値であった。

4) 肝移植症例における検討

肝がんに対する治療として肝移植を施行された6例を対象に，移植前および移植後3ケ月の時点でアンケート調査を行い，QOLスコアの解析をおこなった。SF-36の下位尺度では，統計的有意差はないものの，GH（全体的健康感），VT（活力），SF（社会生活機能），RE（日常役割機能・精神），MH（心の健康）のスコアは移植後3ケ月で改善していた。新規質問票では，A（身体症状），C（不安感）の下位尺度スコアが改善する傾向を示した。

5) 肝切除症例における術後6ヶ月までの経過

肝がんの治療として肝切除術が行われた症例のうち，術前及び術後6ヶ月までのアンケート調査が可能であった24例でQOLを評価した。SF-36では，BP（体の痛み）スコアが術後3ヶ月で有意に低下し，6ヶ月後でも低値は持続した。RP（日常役割機能）のスコアは，術後3ヶ月で一旦低下したものの，6ヶ月後では改善する傾向が認められた。RE（日常役割機能・精神）のスコアは術後改善する傾向が認められたが，この差異は有意ではなかった。なお，新規質問票の各下位尺度スコアに明らかな変化は認められなかった。

D. 考　察

本研究の初年度は，診療録で追跡した経過を基にQALYsを指標としたretrospective studyを実施した。しかし，この検討では，入院状況，外来通院頻度など医療機関への束縛の観点のみから，QOLを評価しており，「個人の全ての経験からもたらされる健康状態に関する主観」と定義したCampbellの理念に従うと，個々の患者の主観である「満足度」の直接的な評価が行われていなかった。また，効用値の妥当性に関しても再検討が必要であった。

平成15年度は，肝がん患者のQOLを評価するための専用の質問票を作成することを目指した。その際，国際的にも定評があり，日本人標準値が年齢性別に算定されているSF-36を用いることを前提として，肝がん患者の特殊性を考慮した新規質問票を追加することが決定された。特定の疾患を対象とした質問票を開発して，既存の質問票に組み合わせて使う例として，近年我が国で開発された乳がん患者用の質問票がある。これは，栗原班の「がん薬物療法におけるQOL調査票」とともに用いることを前提としており，本研究班の作業過程も基本的にこれに準じた。

慢性肝疾患患者を対象として，前年度に実施したpilot studyにおいてSF-36のデータを解析したところ，非肝硬変，C-P分類A，B，Cと病期が進行するにつれ，各下位尺度のスコアが有意に低下することが示された。これは，国内外の報告と一致した結果であり，pilot studyに登録された症例は，QOLを評価する対象として適切であると考えられた。Pilot studyのデータから新規質問票の因子分析を行った結果，18の質問項目は4因子に分類されることが判明した。各因子に高い負荷量を示した質問項目から因子の特徴を表現すると，第1因子は「身体症状」，第2因子は「サービスに対する満足度」，第3因子は「不安感」，第4因子は「経済的負担」を反映していると考えられた。また新規質問票は各因子におけるCronbachのα係数が何れも0.7以上を示し，信頼性は高いものであることが確認された。

平成16年度は，肝がん症例を対象に，新規質問票をSF-36と共に用いて，がんに対する治療後3ヶ月毎にアンケート調査を繰り返すprospective studyを実施した。今回の解析における対象は，主として治療3ヶ月後までのアンケート調査が実施された症例が中心となった。これはprospective studyを開始したのが平成17年4月で

あり，観察期間が 6 ヶ月以上の症例がまだ少数であったことによるものである。

SF-36 の BP（体の痛み）スコアは，肝切除群，IVR 群，RFA 群のいずれにおいても治療後 3 ヶ月には治療前より低値であったが，特に肝切除群においてその低下は顕著であった。術後 3 ヶ月までの短期では，他の治療群に比して侵襲の大きい肝切除群において，「体の痛み」に関する QOL が不良であることは，理に適った結果と言えよう。また，SF-36 の RP（日常役割機能）に関するスコアは，肝切除群では治療前に比して治療 3 ヶ月後には低下しており，治療後は反対にスコアが高値となった RFA 群との間に有意差が認められた。肝切除群でも治療 6 ヶ月後では同スコアが改善することから，術後 3 ヶ月の短期間では，肝切除群は日常動作面で QOL が低化すると考えられた。一方，stage II の症例に限定した場合は，肝切除群と RFA 群で SF-36 の各下位尺度のスコアの変動に有意な差異が認められなかったが，これは症例数が少ないことが原因と推定された。

新規質問票の下位尺度では，D（経済的負担感）のスコアが，TAE 群において治療 3 ヶ月後で有意に低下していた。治療効果が患者に十分認識できないものと推定される。新規質問票で治療後のみに適応する質問項目では Q19 の「治療時の痛み」に関するスコアが，RFA 群で有意に低値であった。穿刺部の局所麻酔のみでは，RFA 施行時の疼痛がコントロールされないことはしばしば経験されることである。QOL の観点から RFA 施行時の鎮静剤の使用方法が，今後の課題として検討する必要があろう。また，Q20 の「皮膚の症状」に関するスコアは，治療 3 ヶ月後の時点では肝切除群が RFA 群に比して，有意に高値であった。この差異も，両治療法の侵襲の差異を考慮すれば，妥当な結果と考えられた。

肝移植症例は，まだ 6 例と少数であるが，SF-36 の GH（全体的健康感）及び精神的健康度尺度の VT（活力），SF（社会生活機能），RE（日常役割機能・精神），MH（心の健康）などのスコアがいずれも治療 3 ヶ月後には改善を示した。術前に肝予備能が低下している症例では，肝移植後早期から QOL の改善が期待できることを示唆する結果と言えよう。

医療経済的な評価としては，新規質問票に D（経済的負担感）を設けたが，将来的には経済分析の手法も取り入れて，具体的な費用を解析することが重要である。代表的な経済分析法としては，費用効果分析，費用効用分析，費用便益分析の三つがあげられるが，QOL を評価する際には費用効用分析が最も有用であり，この分析では QALYs 算出のために効用値を設定することが求められる。アンケートに効用値を決定するための項目をいかに追加するかが，今後の検討課題となる。

E. 結　論

新規質問票を SF-36 と共に用いて肝がん患者を対象とした QOL に関する prospective study を実施した。治療 3 ヶ月後までの短期間の QOL に関しては，治療時の疼痛をコントロールできれば，RFA 治療が他の治療法に比して良好である可能性がある。新規質問票は SF-36 とともに用いることにより，肝がん患者の QOL を評価する際に有用であり，今後は治療後より長期間にわたる QOL について各治療法を比較することが重要と考えられた。

F. 分担研究

小俣分担研究員は，肝がん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患者、初めて肝がんを指摘された未治療の患者，及び 1999 年 2 月から 2001 年 1 月まで経皮的局所療法（PEIT または RFA)を受けた肝癌患者で外来通院中の患者，の 3 群を対象とし，SF-36 で調査を行った。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。全例を対象にがんの状態、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、がんの状態よりも，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、がんの有無や状態より，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。

工藤分担研究員は，初回に RFA にて肝がんに根治的な加療を行った 3cm 以下 3 個以下の症例を抽出し，RFA 治療後のインターフェロン治療を少量・長期・間欠投与することにより、肝がんの再発が抑制できるか否かについて検討した。インターフェロン群においては 2 年程度コントロール群に比して初回再発が抑制されることがわかった。また、RFA 治療後，インターフェロン群の方が 3 年程度までは再発が有意に抑制さ

れることが示された。このことから、RFA 根治的治療後に血小板，あるいは年齢的にインターフェロン治療が可能である症例に対しては積極的にインターフェロン治療を行うことにより，再発の抑制が可能となり予後の延長，入院回数、入院期間の短縮，予後の改善が得られ，QOL も改善することが明らかとなった。この他，肝硬変合併肝細胞がん患者の QOL に関して Japan Integrated Staging Score (JIS score)毎に検討した。JIS score 毎に SF-36 score を用いて検討した結果、Child-Pugh score で比較した結果と近似していた。肝がん患者の 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であることを示した。

熊田研究員は，直径 3cm 以下の肝がん 213 例に対し，ラジオ波凝固療法（RFA）および外科的肝切除を行い，局所再発・治療に伴う経済評価を行った。1 回の RFA 治療に要する全入院費用（粗直接費用）は 85.0 万円，追加 RFA をした場合 108.6 万円、肝切除 174.5 万円であった。局所再発例にかかる費用を加味した社会的費用でも RFA は 93.3 万円であり，RFA は外科治療より費用-効果の観点では優れていた。この他の検討として，B 型肝硬変合併肝がん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。治療後肝がんからの再発率は、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がん抑制に寄与した（オッズ比 0.21、P=0.037）。

佐田研究員は，記入式アンケート（意識調査）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た。肝細胞がん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，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。

國土研究員は，肝がん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 年間に 肝がん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なった。術前・術後 3 ヶ月・6 ヶ月と経時的な QOL の変化を 26 例について追跡し，肝切除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を示した。

門田研究員は，肝がん・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 を改善するためには，進行肝細胞がんにおける治療成績の向上が必要であり，分子生物学的な手法を用いた症例の個別化が有効である可能性が示唆された。

兼松研究員は，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。また，中等度以上の肝障害を有する肝がん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がん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ことを報告した。

田中研究員は，肝がん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。肝がん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。さらに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。身体機能，体の痛み，社会生活、日常役割機能・身体で著明な改善を示し，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。

森脇研究員は，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。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。

藤原主任研究員は，2004 年 1 年間にがん治療の目的で入院した肝がん患者 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，肝がん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 向上に繋がることを示した。この他，肝がん治療後の再発の時期を予測する手がかりとして，Th1 系免疫応答の開始に必須の cytokine である Osteopontin に注目した。肝がんを併発した 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 万/mm3 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，初回の肝がん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，肝発がんやその転移，再発が早期に生じる症例を事前に予測できる可能性を示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.) 藤原研司. 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」平成 14 年度報告書. 2003.

2.) 藤原研司. 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」平成 15 年度報告書. 2004.

2. 学会発表

1.) 中山伸朗、赤松雅俊、柿沼　徹、朝倉　泰、稲生実枝、藤盛健二、新井　晋、木村博之、三村澄江、内藤雅之、齋藤詠子、高　恵生、松井　淳、今井幸紀、下地克典、名越澄子、持田　智、藤原研司：QOLを考慮した肝癌治療法の評価.　第39回日本肝癌研究会抄録集 2003; 204.

2.) 赤松雅俊、中山伸朗、柿沼　徹、朝倉　泰、栫弘太郎、河口康典、松井　淳、今井幸紀、名越澄子、持田　智、藤原研司：肝癌患者におけるQOLの評価　ラジオ波焼灼療法(RFA)と経皮的エタノール注入療法(PEIT)の比較. 肝臓 2003; 44, Suppl.2, A399.

3.) 中山伸朗、赤松雅俊、柿沼　徹、朝倉　泰、稲生実枝、藤盛健二、新井　晋、木村博之、三村澄江、内藤雅之、齋藤詠子、高　恵生、松井　淳、今井幸紀、下地克典、名越澄子、持田　智、藤原研司：高齢肝癌患者のQOL. 日本高齢消化器医学会議会誌 2004; 6: 60.

4.) 近藤祐嗣、建石良介、椎名秀一朗、寺谷卓馬、玉木克佳、峯　規雄、菅田美保、山敷宣代、藤島知則、佐藤新平、小尾俊太郎、柳瀬幹雄、加藤直也、石川　隆、吉田晴彦、川邊隆夫、小俣政男：肝癌経皮的局所療法を施行された患者のMOS36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)を用いたQuality of Lifeの解析. 肝臓 2004; 45, Suppl.2, A498.

研究成果の刊行に関する一覧表

欧文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Kurokawa Y, (Matoba R), Takemasa I, Nakamori, Tsujie , Nagano , Dono ., Umeshita K, Sakon , (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
Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M	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
Kokudo N, Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Sano K, Makuuchi M	Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft	Liver Transpl	10	1163-1165	2004
Kokudo N, Makuuchi M	Current role of portal vein embolization / hepatic artery chemoembolization	Surg Clin N Am	84	643-657	2004
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
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	243-244	2004
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	262-263	2004
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	129-133	2004
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	65-70	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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	541-547	2004
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	269-273	2004
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	1481-1482	2004
Kurokawa Y., Matoba R., Hiroaki N., Sakon M., Takemasa I., Nakamori S., Dono K., Umeshita K., Ueno N., Ishii S., Kato K., Monden M.	Molresular Prediction of Response to 5-Fluorouracil and Interferon-ƒ¿Combination Chemotherapy on Advanced Hepatocellular Carcinoma.	Clinical Cancer Research	10	6029-6038	2004
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 hepatosellular carsinoma	Jounal of Hepatology	41	284-291	2004
Mochida S., Hashimoto M., Matsui A., Naito M., Inao M. Fujiwara K	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
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
Kudo M	Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspective	J Gastroenterol	39	205-214	2004
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	1019-1026	2004
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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	1224-1226	2004
Kudo M	Hepatocellular carcinoma and NASH	J Gastroentero l	39	409-411	2004
Zheng RQ, Kudo M, Ishikawa E, Zhou P	Multiple tuberculous abscesses of the liver and the brain in a patient with acute leukemia	J Gastroentero l	39	497-499	2004
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	854-859	2004
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
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
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
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
Tochio H, Kudo M	Afferent and efferent vessel of premalignant and overt hepatocellular carcinoma: Observation by color Doppler imaging	Intervirology	47	144-153	2004
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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	1396-1405	2004
Kawasaki T, Kudo M, Chung H, Minami Y	Hepatocellular carcinoma ruptured during radiofrequency ablation therapy	J Gastroenterol	39	1015-1016	2004
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	854-6	2004
Wen YL, Kudo M	Detection of the intratumoral vascularity in small hepatocellular carcinoma by coded phase inversion harmonics	Intervirology	47	169-178	2004
Kudo M	Atypical large well-differentiated hepatocellular carcinoma with benign nature: a new clinical entity	Intervirology	47	227-237	2004
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
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
Kudo M	Staging for hepatocellular carcinoma: treatment strategy matters	Hepatology	41	678-649	2005
Naito M, *et a l*	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)*
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)

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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)
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)
Kudo M	Newer imaging modality of hepatocellular carcinoma: role of contrast-enhanced coded phase inversion harmonics	J Gastroenterol Hepatol			2005 (in press)
Kudo M	A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma, the Japan Integrated Staging Score (JIS Score)	Intervirology review article			2005 (in press)
Kudo M	Primary and secondary prevention of human hepatocarcinogenesis: role of interferon therapy	Intervirology			2005 (in press)
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)
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)
Kudo M	Early detection and characterization of hepatocellular carcinoma: value of imaging multistep human hepatocarcinogenesis	Intervirology			2005 (in press)
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)
Zheng RQ, Kudo M	Hyperplastic nodules in cirrhosis	J Gastroenterol Hepatol,			2005 (in press).

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	862-867	2004
國土典宏	肝がんの外科切除	毎日ライフ 2004	7	52-56	2004
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	261-265	2004
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
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
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	2110-2113	2004
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ー新しいバイオマーカーの探索ー	癌の臨床	50	21-26	2004
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	289-294	2004
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	425-430	2004
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	158-163	2004
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	51-54	2004
近藤礎、金昇晋、藤原義之、飯沼明子、糀桂子、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	2005-2008	2004
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ー予後の改善を考えて	医学と薬学	52	777-782	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
永野浩昭、左近賢人、門田守人	新しい領域ー進行肝細胞癌に対する治療ー	アニムス	34	30-33	2004
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	21	73-77	2004
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		2005

著　書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版地	出版社名	出版年	ページ
Kokudo N, Makuuchi M	Liver Tumors in Asia. MALIGNANT LIVER TUMORS	P-A Clavien	Current and Emerging Therapies 2nd Edition (Chapter 33)	Sud-bury, MA.	Jones & Bartlet	2004	427-438
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	東京	へるす出版	2004	13-24
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	東京	文光堂	2004	262-265
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	東京	日本医療企画	(in press)	