

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 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 藤原 研司

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I. はじめに	3
主任研究者 藤原 研司	
II. 全体研究報告	7
肝がん患者の QOL に関する SF-36 と新規質問票を用いた prospective study	
主任研究者 藤原 研司	
III. 分担研究報告	21
肥満が肝臓患者、慢性肝炎患者の QOL に及ぼす影響について	
分担研究者 小俣 政男	
RFA 根治後の肝細胞癌に対する IFN 少量長期維持療法の予後及び QOL に関する研究	
分担研究者 工藤 正俊	
血管造影所見からみた RFA の効果	
分担研究者 熊田 博光	
肝がん患者の QOL 向上に関する研究	
分担研究者 佐田 通夫	
手術治療を受けた肝臓患者の QOL に関する研究	
分担研究者 國土 典宏	
肝臓合併肝硬変患者における肝臓切除後の肝機能と QOL に対する肝不全用経口栄養剤の有用性の検討	
分担研究者 門田 守人	
肝細胞癌患者の QOL-前治療が及ぼす影響-	
分担研究者 兼松 隆之	
肝移植後肝がん再発予後因子の研究	
分担研究者 江川 裕人	
SF-36 を用いた肝硬変・肝がん合併肝硬変患者における QOL 評価に関する研究	
分担研究者 森脇 久隆	
C 型慢性肝疾患におけるインターフェロン (IFN) 治療が栄養状態に及ぼす影響：間接熱量計を用いた検討	
主任研究者 藤原 研司	

はじめに

近年、肝がん患者数が年々増加し、医療のニーズが増大する一方で、限りある医療資源をいかに最大限に有効に活用するかは重要課題で、国民の関心も日ごとに高まっている。

このような状況下で、平成 14 年度に全国 10 施設の協力のもと、各種肝がん治療法の有用性を生存率のみではなく、患者 QOL をも考慮した医療の観点より評価する目的で本研究班を立ち上げた。先ず、分担研究者の 10 施設で平成 10 年に初回治療を受けた肝がん患者を対象に、治療後の患者 QOL を評価する retrospective study を実施した。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 Quality-Adjusted Life Years (QALYs) を算出した。その結果、治療後 365 日までの生存期間と生存率において PMCT、PEIT、手術の間に差は認めなかったが、QALYs で評価すると PMCT は他の治療法に比し有意に良好であった。これから、QALYs を導入することにより、肝がん患者の治療後の QOL を定量的に評価し得ることを示した。

平成 15 年度には肝がん患者用 QOL 調査票の開発を課題とした。国際的に汎用されている信頼性の高い健康関連 QOL 尺度である SF-36 と併用することを前提に、21 の質問項目からなる新規質問票を作成した。この質問票の妥当性と信頼性を検証するため、慢性肝疾患を対象として、pilot study を施行し、848 例（うち肝がん合併 494 例）が登録された。新規質問票を因子分析した結果、18 の質問項目は 4 因子に分類されることが判明し、また各因子における Cronbach の α 係数が何れも 0.7 以上を示し、信頼性は十分に高いことが確認された。

平成 16 年度には新規質問票を SF-36 と共に用いて肝がん治療前と治療後定期的にアンケート調査を行う prospective study を実施した。解析対象は治療前と治療後 3 ヶ月目の調査結果となったが、手術と局所療法との間に治療後の患者 QOL に差異を認めた。その後一年のブランクがあったが、各種治療法の患者 QOL をより適切に評価するためには、長期間の prospective study の必要性があると考え、18 年度に研究を再開するに至った。

本研究の目的は、患者の満足度を高めた、適切な肝がん治療を選択するための指針を確立することにある。

平成 19 年 4 月

「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. 全体研究報告

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 18 年度 報告書

<全体研究>

肝がん患者の QOL に関する SF-36 と新規質問票を用いた prospective study

主任研究者 藤原 研司 横浜労災病院・院長

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、各治療法の有用性も生存率のみではなく、患者の QOL（quality of life）を考慮して評価する必要がある。そこで、平成 15 年度に肝がん患者用の新規質問票を作成し、平成 16 年度には肝がんに対する各種治療法の有用性を QOL の観点から評価する prospective study を開始した。同年の検討では治療 3 ヶ月後までの 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ことが示された。そこで、本年度は更に長期にわたる QOL に関して検討を行った。（方法）計 21 項目、4 種類の下位尺度からなる新規質問票と 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）調査要領の改定が 11 月に終了し、12 月 1 日より調査が再開され、今年度の報告では治療前の調査分のみとなった。SF-36 のデータを解析したところ、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。（考察と結語）今回の prospective 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。治療後 3 ヶ月ごとに一年間の QOL の調査を継続中である。

<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・副院長
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・
消化器外科学・教授
兼松 隆之 長崎大学大学院・移植・消化器外
科・教授
江川 裕人 京都大学大学院・臓器移植医療
部・助教授
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
中村 有香 埼玉医科大学・消肝内科・助手
今村 雅俊 埼玉医科大学・消肝内科・講師
持田 智 埼玉医科大学・消肝内科・教授

A. 研究背景と目的

我が国では 1950 年代以降に C 型肝炎ウイルス感染が蔓延し、これに起因する肝がん患者が近年増加の一途を辿っている。肝がんの治療としては局所療法、interventional radiology (IVR)、外科的切除、肝移植などが実施されている。通常は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、その有用性が評価されてきた。しかし、ウイルス慢性肝疾患に併発する肝がんは、いかに根治的な治療を行っても、多中心性発癌を繰り返すため、再治療が不可避である。従って、治療法の決定に際しては、患者の QOL も考慮することが求められる。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だった。

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 施設が協力して、各種治療法の有用性を、生存率だけではなく、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¹⁾。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 (Quality-Adjusted Life Years) を算出した。慢性肝疾患患者を対象にした欧米での検討^{2,3)}を基に決定した効用値を参考にした。その結果、治療後365日までの生存期間ではPMCT, PEITおよび手術を受けた患者の間に差は認められなかったが、これをQALYsに換算すると、PMCT群は他の治療法を受けた患者に比して、有意に良好であることが判明した。以上より、QALYsを導入することによって、肝がん患者の予後をQOLの面から定量的に評価することが可能と考えられた。

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課題にした⁴⁾。がん患者を対象とした質問票としては、欧米ではEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module (EORTC QLQ-C30)やFunctional Assessment of Cancer Therapy (FACT)が開発され、汎用されている。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⁵⁾、胃がん化学療法の評価用に項目が増えたものも存在する⁶⁾。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 studyな検討が多数報告されている⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁻¹¹⁾。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¹²⁾。しかし、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検討では、包括的健康尺度のSF-36と併用する独自の調査票を開発する必要があった。

まず、SF-36以外にQOL調査票に網羅すべき項目を、肝がんの治療を専門とする分担研究者にリストアップしてもらい、これらをまとめて新規質問票を作成することとした。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、24項目からなる質問票(案)を作成して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(表1-1~1-3)。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⁴⁾。

新規質問票の有用性を評価するために、分担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⁴⁾。両質問票のスコアと患者背景、肝機能、治療法との関連を統計学的に解析し、新規質問票の信頼性の検定を行った。10施設で慢性肝疾患患者に対して行ったアンケート結果を因子分析で解析したところ、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以上と、十分な高さであった。非肝硬変と肝硬変のChild-Pugh分類A, B, Cの各群間で、また、肝がん治療歴のある症例では手術, TAE, 局所療法, 化学療法の各治療法間で、SF-36と新規質問票の両方の成績に差異が認められた。

そこで、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¹³⁾。肝がん治療後3ヶ月で、手術(肝切除)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。PF(身体機能), BP(体の痛み)スコアは各治療法で下降し、GH(全体的健康感)は改善する傾向を示した。手術(肝切除)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、TAE群の新規質問票・D(経済的負担感)スコアは低下し、手術(肝切除)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(肝切除)群に比べRFA群で有意に高値であった。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。

そこで、肝がん治療後より長期にわたる QOL を評価することを目的として、今年度から 3 カ年計画で新たに prospective study を開始した。

B. 方法

長期の調査を始めるにあたり、治療後の調査継続の期間、また再治療の症例への基準の設定が問題となった。藤原主任研究者が各分担研究者の意見を集約して、選択基準とアンケート調査要領に修正が加えられた。

調査用紙は SF-36 日本語版¹⁴⁻¹⁶⁾ (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 (p25, 26 を参照)。肝がん治療前及び治療後より 3 ヶ月毎に上記質問票を用いてアンケート調査を施行した。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。

(1) 選択基準

肝がん (肝細胞がん) に対する初回の治療を受ける患者、または、過去一年間、肝がんに対する治療を受けていないが、再度の治療が予定されている患者を対象にした。なお、肝移植、外科的切除、ラジオ波焼灼等で根治的治療が予定されている患者は、過去一年間の治療の有無にかかわらず対象とした。肝がん (肝細胞がん) は、超音波検査、CT、MRI 等の画像または AFP、PIVKA-II といった腫瘍マーカーの上昇などにより診断した。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、回答用紙の氏名欄は、匿名化後に切り離してプライバシー保護に万全を期した。

(2) アンケート方法

調査期間は治療後 1 年とし、経過観察中に肝がんに対する追加の治療があっても、調査を継続することとした。2 回目以降の調査は、追加治療の有無に関わらず、等間隔で (3 ヶ月ごとに) 継続するものとする。なお、今回の調査では、治療後の労働生産性に関する質問項目として、収入への影響を問う一項目を二号用紙に追加した (表 1-4)。

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、さらに今年度から上記の 1 項目を加えて構成され、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 4 質問項目に関しては別途に評価するものとした。

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、SPSS 12.0J for Windows を用いた。

C. 結果

(1) 調査対象の背景

調査要領の改定が 11 月に終了し、12 月 1 日より調査が再開され、今年度は治療前の成績のみが解析可能であった。調査は現在も継続中である。10 施設で計 36 例 [男 29 例、女 7 例: 65 歳 10 ヶ月 ± 8 歳 4 ヶ月 (平均 ± 標準偏差; 46- 86 歳)] を対象に (表 2)、計 36 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 7 例、C 型肝炎 21 例、B 型、C 型の重複感染 1 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、アルコール性肝障害 1 例が登録された。

治療法は、肝切除術 3 例、IVR (TAE, Chemolipiodolization など) 8 例、RFA (ラジオ波焼灼術) 24 例、肝移植は未登録であった。

(2) SF-36

対象を 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 群間を分散分析により比較すると、下位尺度 VT, SF で有意差 ($p < 0.05$) が認められた (図 1)。全体として、C-P grade が A, B, C の順で SF-36 のスコアが低下する傾向がみられた。

D. 考察

平成 18 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 を一年のブランクをおいて再開した。平成16年度の prospective study において治療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示されており、さらに長期の QOL を調査することが目的である。長期のアンケート調査を再開するにあたり、調査対象の選択基準と調査期間の終了点を明確にしておく必要があった。肝がんは根治的な治療が実施されても、多中心性発癌を繰り返すため再治療が不可避であり、個々の治療法単独での長期的な予後を評価することが困難であることがその理由である。そのジレンマを克服すべく、調査要領に関して討議を重ね、ようやく11月末に研究者間で合意に至ることができた。そして12月から再調査が開始されたため、今回の18年度の解析には治療後3ヶ月の成績が含まれず、治療前の調査に限られることとなった。

まず、今年度に回収された限りの SF-36 のデータを解析したところ、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^{2, 3, 8)}、今回の prospective 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。

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) を設けてあり、今年度からはさらに治療後の収入の減少の有無を問う項目を加えた。しかし、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3つがあげられるが、Washington Panel¹⁷⁾は、QOL の評価を目的した cost-effectiveness analysis に際しては生産性、損失(所得)の費用の計算も推奨しており、前記の3つの方法を総合的に用いた手法が欧米で一級と認められる研究の基準となっている。費用効用分析の QALYs 算出のために効用値を設定することが求められるため¹⁸⁾、効用値を決定するためのアンケート調査が、次年度の検討課題となる。

E. 結論

新規質問票を SF-36 と共に用いて肝がん治療後一年間にわたる患者の QOL に関する prospective study を再開した。初回の肝がん治療をうける患者以外に、再治療の場合でもその一年間以内に治療を受けていない患者は対象とした。また、

肝移植、外科的切除、ラジオ波焼灼など根治的治療が予定されている患者は、過去における治療の有無を問わず対象とした。これによって登録症例数を増やし、経済負担感をも考慮した QOL 調査が可能と考え、現在進めている。

F. 参考文献

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. Younossi ZM, McCormick M, Boparai N, et al. Impact of chronic liver disease on patients' utilities. *Gastroenterology*. 1999; 116: A1292.
3. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1999; 30(5): 1318-24.
4. 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.
5. 江口研二, 栗原 稔, 下妻晃二郎, 他. がん薬物療法における QOL 調査票. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1993, 28: 1140-1144.
6. 栗原 稔, 清水弘之, 坪井康次, 他. 胃癌術後補助化学療法は無作為化比較試験における QOL 調査票による QOL 比較. *日本臨床* 2001, 59, 増刊号 4: 546-561.
7. 三輪佳行, 森脇久隆. 慢性肝疾患における QOL の評価. *臨床成人病*. 2001; 31: 78-82.
8. 福原俊一, 日野邦彦, 加藤孝治, 他. C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の Health Related QOL の測定. *肝臓*. 1997; 38: 587-595.
9. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Jan; 27(1):209-12.
10. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *The*

- Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*. 1999; 29(1): 264-70.
11. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, et al. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(9): 2737-44.
 12. Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology*. 1999; 29(2): 356-64.
 13. 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16年度報告書. 2005.
 14. Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. 1998; *J Clin Epidemiol*. 51: 1037-1044.
 15. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. 1998; *J Clin Epidemiol*. 51: 1045-1053.
 16. 福原 俊一、鈴鳴 よしみ、尾藤 誠司ら. SF-36 日本語版マニュアル(ver.1.2). (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
 17. Gold et al (eds), *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
 18. 濃沼信夫. 肺癌健診の経済評価. *肺癌* 2003, 43: 1018-1027.
- 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16年度報告書. 2005.
 - 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.
 - 3.) 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. 学会発表
 - 1.) Nakayama N, Mochida S, Fujiwara K et al. The Novel Questionnaire to Evaluate Health-Related Quality of Life Specific for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *57th Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases, Boston, Oct., 2006*.
 - 2.) Nakayama N, Mochida S, Fujiwara K et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Usefulness of the Assessment Based on Quality Adjusted Life Years. *56th Annual Meeting of American Association of Study of Liver Diseases, San Francisco, Nov., 2005*.
 - 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.) 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.
 - 5.) 赤松雅俊、中山伸朗、柿沼 徹、朝倉 泰、梶弘太郎、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.
 - 6.) 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.

追加の質問項目

一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。

1 いつも	2 ほとんどいつも	3 たびたび	4 ときどき	5 まれに	6 ぜんぜんない
----------	--------------	-----------	-----------	----------	-------------

過去一ヶ月間に

1. 病気や治療に関連した痛みはありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

2. 病状について担当医からの説明に満足していますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

3. 病院の職員の対応には満足していますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

4. 経済的負担に見合う、十分な治療を受けていると満足していますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

5. 病気による経済的負担が気になりますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

6. 日常生活が制限されると感じたことはありますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

7. 思うように食事がとれないことがありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

8. かゆみに悩まされたことはありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

9. お腹の張った感じに悩まされましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

表 1-1. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

(つづき)

一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい。

1 いつも	2 ほとんどいつも	3 たびたび	4 ときどき	5 まれに	6 ぜんぜんない
----------	--------------	-----------	-----------	----------	-------------

過去一ヶ月間に

10. こむらがえりはおきましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

11. 夜間の睡眠障害はありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

12. 味覚に異常を感じることはありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

13. 自分の病気に不安を感じることはありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

14. 気力の衰えを感じましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

15. 日々のストレスは上手に解消できましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

16. 食餌の制限に悩まされたことはありましたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

17. 排泄（トイレ：大あるいは小用）に関することで困ったことはありませんでしたか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

18. 将来の社会生活について不安を感じることはありますか。

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

表 1-2. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

以前に肝腫瘍の治療を受けられた方は、最近の（最終の）治療に関して以下の質問にもお答え下さい。

19. 治療の際、痛みが強く辛かったですか。

- | | | | | | |
|-------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------------|
| 1
ぜんぜん
なかった | 2
かすかな
痛み | 3
軽い
痛み | 4
中くらい
の痛み | 5
強い
痛み | 6
非常に
激しい
痛み |
|-------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------------|

20. 治療後の皮膚の症状が過去一ヶ月間に気になりましたか。

- | | | | | | |
|----------|------------------|-----------|-----------|----------|-----------------|
| 1
いつも | 2
ほとんど
いつも | 3
たびたび | 4
ときどき | 5
まれに | 6
ぜんぜん
ない |
|----------|------------------|-----------|-----------|----------|-----------------|

21. 担当医からの説明に納得して治療を受けることができましたか。

- | | | | | | |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1
十分に
納得して | 2
ほぼ
納得して | 3
半信半
疑ながら | 4
なんとも
言えない | 5
ほとんど
納得せず | 6
ぜんぜん
納得せず |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|

表 1-3. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

22. 治療前に比べて収入は減少
しましたか。

1	2	3	4	5	6
なくなつた。	四分の一になつた。	半分になつた。	四分の三になつた。	変わらない。	増えた。

記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

番号 (担当者記入) _____ 治療前・後 _____ ケ月 (担当者記入)

記号 (担当者記入) _____ 施設名 _____ (担当者記入)

お名前 _____

匿名化したのち、お名前の欄は切り取って、プライバシー保護に万全を期しますのでご安心ください。

これでこのアンケートはおわりです。ご協力ありがとうございました。

表 1-4. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

アンケート回収状況

症例数 36例
年齢 65±8歳4カ月(46-86歳)
性別 男性 29例 女性 7例
診断 B型肝炎 7例 C型肝炎 21例
 B・C重複 1例
 アルコール性 1例 その他 6例

表2. 平成18年度 prospective study 症例の概要

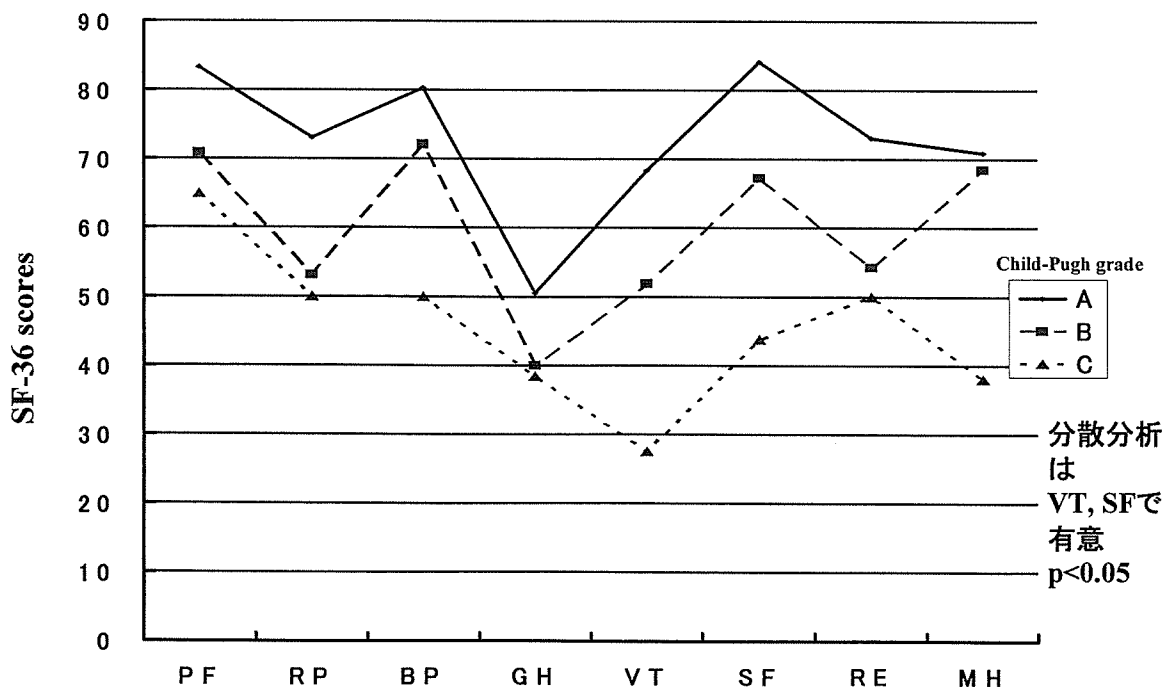


図1. Child-Pugh別のSF-36 scores

調査ごとに毎回提出して下さい。

肝癌患者の QOL 向上に関する研究

三号用紙

平成18年度プロスペクティブ・スタディ

症例基礎データ調査用紙

記載年月日 平成 年 月 日

施設名・科名

--

1 施設番号

2 調査場所 1. 外来 2. 入院

3 調査回数 1回(治療前), 回

番号	回答記入欄	
4	識別番号	
5	識別記号	
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	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 (2回目以降省略可)
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
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	
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 ()点
30	肝以外の合併病変	食道静脈瘤
31		その他

2006/12/02 改訂

一回の追加治療ごとに新たな用紙に記入してください

四号用紙

肝癌患者の QOL 向上に関する研究

平成 18 年度プロスペクティブ・スタディ治療内容

1	施設番号	
2		
3		

番号	回答記入欄	
4	識別番号	
5	識別記号	

番号	回答記入欄	
6	肝性脳症 度	
7	臨床・検査所見	
8	腹水 1 なし 2 軽度 3 中等度以上	
9	コントロール 1 可 2 不能	
10	T-Bil () mg/dl	
11	Alb () g/dl	
12	ICG R15 () %	
13	PT 時間 () 秒	
14	PT 活性値 () %	
15	治療前肝障害度	0. 不明 1. A 2. B 3. C
16	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(B0) 2. あり(B1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. 小結節境界不明瞭型 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. 腫瘍形成型 2. 胆管浸潤型 3. 胆管内発育型 4. 腫瘍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. 腫瘍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	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
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

2006/12/02 改訂

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

肥満が肝臓患者、慢性肝炎患者の QOL に及ぼす影響について

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：肝臓の存在および治療が慢性肝炎患者の生活の質（QOL）に与える影響を評価するため、1999年2月から2001年1月まで当科において経皮的局所療法（PEITまたはRFA）を受けた肝細胞癌（HCC）患者（当科にて実施されたPEITとRFAのRandomized studyに含まれた患者）97名と、2004年1月1日から1月31日までに当科の外来を受診した296名の慢性肝炎患者のうち、コントロールとして年齢および性をマッチさせた慢性肝炎（CH）患者97名に対して、日本語版SF-36の質問票に回答して頂いた。肥満は厚生労働省の基準を参考に、BMI 25 kg/m²以上、アルコールの多飲歴は純エタノール換算で80g/日以上、糖尿病の診断は空腹時血糖126mg/dl以上と定義した。こむら返り、掻痒感、睡眠障害の有無は、いずれも自制範囲を超えていると申告したものを有りとした。集計したデータは、HCCの有無をひとつのカテゴリーとして据え置き、残る6つの因子の有無がSF-36の各項目に与える影響について、それぞれ2元配置分散分析を用いて解析した。こむら返り・かゆみ・睡眠障害の有無は、HCCの有無にかかわらずQOLを大きく損なう因子であり、積極的な治療が望まれる。HCCのある患者でも根治的に治療が行われれば、CH患者とQOLにおいてほぼ同等であると考えられた。

<研究協力者>

建石 良介 東京大学消化器内科 助手

大木 隆正 東京大学消化器内科 大学院生

A. 研究目的

早期発見および治療により、肝細胞癌（HCC）の予後は著しく改善された。一方、局所療法で根治的にHCCを治療された場合でも、頻回の再発を来すため、どのような因子がHCC患者のQOLに影響を与えているか十分に評価されていない。今回我々は、肥満、アルコールの多飲歴、糖尿病、こむら返り、掻痒感、睡眠障害の有無がHCC患者のQOLにどのような影響を及ぼしているか検討した。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

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。肥満、アルコールの多飲歴、糖尿病、こむら返り、掻痒感、睡眠障害の有無

がHCC患者のQOLに与える影響を解析した。

1999年から2001年までに当院において、初発に限らずHCCの診断で局所療法を根治的に行われたHCC患者97名と、2004年1月1日から1月31日までに当院を受診した296名のうち、コントロールとして年齢および性をマッチさせた97名の慢性肝炎（CH）患者を対象とした。QOLの評価は日本語版SF-36 version 1.2を用いて行い、HCC患者は初回入院時、CH患者は初回外来受診時にアンケート調査を行った。肥満は厚生労働省の基準を参考に、BMI 25 kg/m²以上、アルコールの多飲歴は純エタノール換算で80g/日以上、糖尿病の診断は空腹時血糖126mg/dl以上と定義した。こむら返り、掻痒感、睡眠障害の有無は、いずれも自制範囲を超えていると申告したものを有りとした。集計したデータは、HCCの有無をひとつのカテゴリーとして据え置き、残る6つの因子の有無がSF-36の各項目

目に与える影響について、それぞれ 2 元配置分散分析を用いて解析した。

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。回収後は患者情報を匿名化して取り扱い、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

こむら返り・かゆみ・睡眠障害の有無は、HCC の有無によらず社会生活機能($P=0.037$, $P<0.001$, $P<0.001$)、心の健康($P=0.0064$, $P=0.002$, $P=0.001$)、2 項目の低下に対して有意な影響を与えていた。HCC 患者と CH 患者との比較では、HCC の有無はいずれの項目においても有意な影響を与えなかった。

D. 考察

平成 16 年度の分担研究において、CH、HCC 患者の QOL は一般健康集団と比較すると低いという結果が得られている。今回の研究では、CH 患者と比較しても HCC の有無が QOL に与える影響は小さいと考えられた。きちんと治療がなされれば、HCC のある患者でも、QOL が保たれると考えられた。また、こむら返り・かゆみ・睡眠障害の有無は、HCC の有無にかかわらず、有意に社会生活機能、心の健康を低下させるため、きちんと治療することが望まれる。

E. 結論

こむら返り・かゆみ・睡眠障害の有無は、HCC の有無にかかわらず QOL を大きく損なう因子であり、積極的な治療が望まれる。HCC のある患者でも根治的に治療が行われれば、CH 患者と QOL においてほぼ同等であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文

Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma Kondo Y et al, Journal of gastroenterology and hepatology 2007 Jan 1-6

2. 学会発表

2007 年肝癌研究会発表予定

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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

RFA根治後の肝細胞癌に対するIFN少量長期維持療法の予後及びQOLに関する研究

分担研究者 工藤正俊 近畿大学消化器内科学講座 教授

研究要旨:今回我々はC型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対してラジオ波焼灼術を施行し根治が得られた症例に対して、その後のインターフェロン少量長期維持療法がどの程度肝癌再発に対して抑制的に作用し、その結果生存期間の延長に寄与できるかどうかを検討した。当施設において1999年6月から2004年5月までの間に腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以下を満たす初発の肝細胞癌に対してラジオ波焼灼療法を単独で治療し、根治を得られた患者の数は105名であった。そのうちインターフェロン治療に同意した38名の患者に対してインターフェロン α 300万国際単位を週二回の割合で中断なく投与を行った。残りの67名に対しては無治療または通常行われる肝庇護療法を行った。38名のインターフェロン投与患者は全員中断することなく治療が継続できおりウイルス排除が行えたのは1名のみである。累積他部位再発率は一回目再発、二回目再発、三回目再発と再発を重ねるにつれてコントロール群と比較し有意差をもって低下した。生存率においてはコントロール群が87%であるのに対して、インターフェロン投与群は100%と全員が生存中である。また再発を規定する危険因子に関してCox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った結果、インターフェロン投与が生存に寄与する因子として挙げられリスク比は0.17 (95% C. I.)であった。結論として肝癌局所根治後のインターフェロン少量長期維持療法は再発を有意に抑制し、その結果延命に寄与することが今回の症例において示された。

A. 研究目的

近年、肝臓癌による死者は世界的に増加の一途をたどっており、世界の年間総死亡者は、約30-40万人とされている。肝細胞癌の発生病因として最も頻度の高いのはC型肝炎ウイルスであり約80%を占めている。C型肝炎ウイルスは、ひとたび感染を起こすと慢性肝炎、肝硬変を経て年率6~7%の割合で発癌し、例えば根治が得られたとしても年率15~20%という他の悪性新生物では類を見ない高い再発率を有し、結果的には死亡に至らしめる。初発から死亡までの平均生存期間は約5年であり、これは肝癌の早期発見や早期治療が十分に行えたとしても背景肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）の進行により長期生存が得られない事を示している。インターフェロンはC型肝炎ウイルスを排除する目的で使用される抗ウイルス薬として一般的に使用されているが、近年肝細胞癌に対する直接的な抗腫瘍効果についても注目されており、肝癌の進展増悪抑制や肝癌患者の予後改善に役立つ治療として、すでいくつかの報告がある。今回、我々はインターフェロンの少量、長期維持療法が肝癌根治後の再発を抑制し、予後の延長に寄与することが可能であるか否かについて検討したので報告する。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

1999年6月から2004年5月までに近畿大学医学部附属病院消化器内科にてラジオ波焼灼療法を受けた初発の肝細胞癌の患者数は155名である。そのうち、他の治療法（TAE、TAI等）の併用・非併用を問わずラジオ波療法を行い腫瘍マーカーの低下及び造影CT、MRIで画像的に根治が得られた腫瘍数3個以下、腫瘍径3cm未満の患者数は105名であった。そのうち根治後インターフェロン治療の方法、副作用、期待できる効果を全員に説明を行った結果、インフォームドコンセントを取得できインターフェロン治療を行った38名を投与群と設定した。インフォームドコンセントを取得出来なかった残りの67名の患者全員を非投与群と設定した。非投与群に対しては従来通りの肝庇護療法（UDCA、SNMCの投与）を継続した。

C. 研究結果

インターフェロンのウイルス学的効果は著効1例であり、37例は無効であった。19例にALTの正常化が見られた。インターフェロンの少量・長期・維持療法による副作用の発現は軽度の全身倦怠感、インフルエンザ様症状は、投与開始直後のみにほぼ全例に認められたものの、投与開始4週目頃より改善した。また投与中止にいたるような血小板、白血球の減少はまったく認められなかった。根治後一回目の累積