

他部位再発率に関してインターフェロン投与群は38例中11例(28.9%)に再発が認められたが、コントロール群では67例中35例(52.2%)に再発が認められた。両群の間には有意差が認められた($p=0.02$)。根治後二回目の累積他部位再発率に関してインターフェロン投与群は38例中4例(10%)に再発が認められたが、コントロール群では67例中19例(28%)に再発が認められた。両群間には明らかに有意差が認められた($p=0.03$)。根治後三回目の累積他部位再発率に関してインターフェロン投与群は38例中わずか5例(13%)に再発を認められたがコントロール群は67例中20例(30%)に再発を認めており、一回目及び二回目の時と同様、有意差をもって再発を抑制していた($p=0.049$)。両群における累積生存率に関してインターフェロン投与群においては38例中36例が生存中である。コントロール群では67例中9例(13%)の死亡を認めており、いずれも肝不全及び肝癌による死亡であった。インターフェロン投与群は、コントロール群に比べ有意差をもって生存率の向上を認めた($p=0.02$)。インターフェロン投与群に関しては38例中11例に再発を認めており、そのうち2例(18%)は投与開始後一年以内に再発している。コントロール群では67例中34例に再発を認めており7例(20%)が一年以内の再発であった。初回再発までの無病期間の中央値はインターフェロン群1.8年であるのに対し、対照群1.6年であった。インターフェロン投与群における11例の再発に関して言える事はどの症例も単発でなおかつ腫瘍径の小さいものとして発見されている点である。又、これらの再発は全例再度局所治療(ラジオ波凝固療法)を行うことにより根治が得られており、その後も多くの症例で無再発生存が可能となった。これに対して対照群においては多発性結節で発見されるケースも多く、その場合は局所療法では根治不可能と判断しTACE等の治療に移行している。全105例における一回目再発規定因子を単変量解析したところ腫瘍数(単発、多発)、TNMステージ(ステージ1、ステージ2以上)、インターフェロン(投与、非投与)、年齢(65歳未満、65歳以上)、PIVKA-II(40mAU/ml未満、40mAU/ml以上)が有意差をもつ再発規定因子として抽出された。これらの因子でCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析したところTNMステージが独立した再発の危険因子として規定され、リスク比は1.88であった。全105症例における二回目再発規定因子を単変量解析した結果年齢、TNMステージ、PIVKA-IIとインターフェロン治療が有意差をもつ再発規定因子として抽出された。これらの因子でCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析したところインターフェロン治療のみが独立した再発の危険因子として規定され、リスク比は0.02であった。全症例における三回目の再発規定因子を単変量解析した結果インターフェロン

治療のみが有意差をもつ規定因子として抽出された。全105症例における生存に関する規定因子を単変量解析した結果PIVKA-IIとインターフェロン治療が有意差をもつ生存規定因子として抽出された。全105例の生存に関する規定因子を単変量解析で抽出されたインターフェロン(投与)、PIVKA-II(40mAU/ml以上)の計2因子でCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析した結果インターフェロン、PIVKA-IIが独立した再発の危険因子として規定され、それぞれのリスク比は0.17、3.01であった。

D. 考察

HCV関連肝細胞癌は再発しやすい為に、一度癌が発生してしまうと、その患者の予後が非常に悪い事は良く知られている。従って肝細胞癌治療後の再発抑制への取り組みは非常に重要な問題である。肝癌治療後の再発様式には転移再発と多中心性発癌がある。転移再発は原発巣の大きさ、数、悪性度などの腫瘍因子に関連して発生するため、早期診断や適切な治療法の選択である程度対処可能である。しかしながら多中心性発癌は硬変肝を母地に発生するため、早期診断・早期治療では限界があり、局所治療を繰り返して行っても次々に発生する。多中心性発癌の頻度は初回治療後5年間で実に約50%に達するとの報告もある。一般にC型肝炎患者における発癌率ならびに多中心性発癌の頻度はB型肝炎ウイルス感染患者に比較して高いことが知られている。従って肝癌根治後においてもC型肝炎ウイルス由来の肝癌についてはB型肝炎ウイルス関連肝癌よりも多中心性発癌が高頻度であると考えられる。よって再発の抑制には多中心性発癌の抑制、微小肝内転移の増殖抑制の二つが共に重要であると考えられる。多中心性発癌の阻止とはすなわち背景肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)からの二次発癌を抑制する事であり、その機序は主として抗ウイルス作用や免疫調整作用、抗炎症作用によるものが考えられる。肝内転移の増殖抑制機序として現在想定されていることは既に存在している微小転移の増殖をインターフェロンが抑制するというものであるが、近年この直接的な抗腫瘍効果が注目されている。この直接的な抗腫瘍効果はすでに発生している多中心性発癌の増殖抑制にも効果があるものと考えられる。一回目の累積再発率が両群で変わらないにもかかわらずKaplan-Meyerの統計解析にて有意差が生じているのはインターフェロン群の方がコントロール群に比べて無再発期間が長い事を示している。これはすでに存在していた微小肝癌及び肝内転移巣の増殖が阻害された結果であると考えられる。すなわちインターフェロンの直接的抗腫瘍効果が存在する可能性を示唆するものである。それに対して二回目、三回目の再発率の比較では再発率そのものの低下が認められており、それは肝内

転移巣の増殖抑制に加え背景肝からの二次発癌も抑えられている可能性を示している。背景肝からの二次発癌を制するメカニズムに関してはインターフェロンの持つ抗ウイルス効果ならびに発癌抑制効果が主に働いていると考えられる。またウイルスの排除が行われなかった場合であってもBiochemical responseが得られればそれと同等の発癌抑制効果を持つことが報告されている。我々のデータはインターフェロンの投与量が少量であったとしても長期間投与すれば再発予防が可能であることを示している。

E. 結論

インターフェロンは少量でも長期間中止せずに維持療法として投与することで間接的・直接的抗腫瘍効果の両方を介して肝癌再発を抑制し、その結果生存率の向上に寄与しているものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2005;48:64-70.

2. 学会発表

第40回日本肝臓学会総会プログラム：シンポジウム「肝炎ウイルス増殖機構の解明と治療戦略」肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術後のインターフェロン少量・長期・間歇投与の有用性について

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究報告書

血管造影所見からみた RFA の効果

分担研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 副院長

研究要旨：根治目的で RFA 治療を行った小型肝癌症例のうち、総合画像診断を行った 266 例、344 回の治療につき検討した。症例は全て 3cm 以下の肝細胞癌で、全例血管造影（DSA）、CT 動脈造影、CT 門脈造影（CT-AP）を行った。344 回の治療のうち、局所再発は 2 年 6.7%、4 年 9.3% にみられた。DSA で濃染の有無別に 2 年・4 年局所再発率を比較すると、濃染ありでは 9.1%、12.2%、なしでは 2.2%、2.2% であり、両群に有意差が見られた。後者の群をさらに CT-AP での血流低下の有無別に 2 年・4 年局所再発率をみると、血流低下群では 3.3%、3.3%、血流低下のない群では 0%、0% であった。DSA(-)・CT-AP(-) で最も高分化型肝癌の 30 例では、safety margin の有無に関わらず、局所再発率は見られなかった。DSA(-)・CT-AP(+) の 61 例では、safety margin の確保できた例では 7 年まで再発率は 0% であったが、確保できない例では 2 例の局所再発がみられ、累積再発率は 2 年 8.5%、4 年 8.5% であった。DSA(+)・CT-AP(+) の古典的な進行肝癌の 249 例では、safety margin の確保できた例・確保できなかった例の局所再発率は、2 年 3.5%、14.4%、4 年 6.5%、19.7% で、後者の再発率は有意に高かった (P=0.016)。

総合画像診断所見により RFA 後の局所再発率・同亜区域内再発率は異なり、治療完遂度別に見た局所再発率にも影響した。濃染のない高分化な肝癌では、QOL を考慮して柔軟な肝癌診療を行うことが望まれる。

<研究協力者>

池田健次 虎の門病院肝臓センター肝臓科・部長
小林正宏 虎の門病院肝臓センター肝臓科・医員
保坂哲也 虎の門病院肝臓センター肝臓科・医員
川村祐介 虎の門病院肝臓センター肝臓科・医員

推奨されており、これが一般的な治療目標とされている。この 5mm の安全域の意義と必要性を、血管造影や CT の画像所見から評価し、QOL・医療経済上、最も適切な RFA 治療アルゴリズムを構築することを目的として検討した。

A. 研究目的

肝硬変を背景にした肝癌の根治治療法として、ラジオ波凝固療法（RFA）は医学的理由に加えて、QOL および医療経済的にも有意義な治療として、わが国では小型結節性肝癌の標準治療のひとつとなっている。

外科切除とは異なり、肝癌存在部位の凝固・焼灼が不十分であると、腫瘍の残存から局所再発がときに見られることが知られている。局所再発を避けるためには、腫瘍周囲に 5mm 大きな安全域を凝固することが

B. 研究方法

検討対象は、根治目的で治療を行った 3cm 以下の小型肝細胞癌 814 例のうち、術前に総合画像診断を行った 266 例、340 回の治療例とした。

症例の年齢は中央値 67 歳（38～87 歳）、男 182 例・女 84 例であった。HBs 抗原陽性 34 例、HCV 抗体陽性 217 例、総飲酒量 500kg 異常の多飲酒歴の症例は 25 例あった。肝機能では、ICG15 分値が中央値 28%（7～106%）

であった。肝癌が初発であったのは170例、再発であったのが96例、単発が197例・多発が69例であった。

全例、他治療・アジュバント治療の併用なく、1999年からの連続症例全例について検討した。

総合画像診断は、通常の腹部超音波検査、ダイナミックCT、MRIに加えて、デジタルサブトラクション血管造影(DSA)、CT動脈造影(CT-HA)、CT門脈造影(CT-AP)の全てを行った。画像上診断できない例・非典型例では細径針腫瘍生検で病理学的診断を行った。

C. 研究結果

1) 340回のRFA治療後の局所再発率：3cm以下の肝癌に対して行った266例、340回のRFA治療後の局所再発率をKaplan-Meier法で算出した。1年再発率は3.0%、2年6.7%、3年7.6%、4年9.3%、5年9.3%であった。

2) 総合画像所見別にみた局所再発率：DSAでの腫瘍濃染の有無別に、累積局所再発率を比較した。濃染の見られた群(N=249)・見られなかった群(N=91)での1年再発率は3.3%、2.2%、2年は9.1%、2.2%、3年は9.1%、2.2%、4年は12.2%、2.2%で、濃染のない群での局所再発率は有意に低かった(log-rankテスト、P=0.026)。

DSAで濃染のなかった91例について、さらにCT-APで血流低下の見られた群(N=61)とCT-APで血流低下のない群(N=30)に分けて、局所再発率を比較した。それぞれの1年再発率は3.3%、0%、2年は3.3%、0%、3年は3.3%、0%、4年は3.3%、0%で、CT-APでの所見別に見ても、より高分化な血流動態を示すものの局所再発率は低かった。

3) RFAの達成度と総合画像診断の関係：腫瘍周囲に5mm大きな壊死域(Safety margin)を確保して治療が完了できた例と、確保できなかった症例について、総合画像診断との関連で検討した。

DSA(-)・CT-AP(-)で最も高分化型肝癌と考えられた30例では、safety marginの有無に関わらず、局所再発率は見られなかった。DSA(-)・CT-AP(+)の61例では、safety marginの確保できた例では7年まで再発率

は0%であったが、確保できない例では2例の局所再発がみられ、累積再発率は1年8.5%、2年8.5%、3年8.5%、4年8.5%であった。分化度が中間的な61例ではsafety marginの有無が局所再発率にやや影響した。DSA(+)-CT-AP(+)の古典的な進行肝癌の249例では、safety marginの確保できた例・確保できなかった例の局所再発率は、1年1.5%、4.9%、2年3.5%、14.4%、3年4.6%、16.3%、4年6.5%、19.7%で、後者の再発率は有意に高かった(P=0.016)。

4) 血管造影所見別に見たRFA後の局所+同亜区域内再発率：DSAでの腫瘍濃染の有無別に、局所再発+同亜区域内再発率を比較した。濃染の見られた群(N=249)・見られなかった群(N=91)での1年再発率は4.9%、2.4%、2年は13.7%、4.4%、3年は18.6%、7.4%、4年は21.2%、7.4%、5年26.5%、7.4%で、濃染のない群での局所+同亜区域内再発率は有意に低かった(log-rankテスト、P=0.033)。

4) 血管造影所見別に見た全再発率：DSAでの腫瘍濃染の有無別に、局所再発・同亜区域内・他部位の全てを併せた再発率を比較した。濃染の見られた群(N=249)・見られなかった群(N=91)での1年再発率は27.8%、20.9%、2年は55.7%、47.2%、3年は68.9%、62.6%、4年は76.2%、69.5%、5年83.9%、69.5%で、濃染のない群での全再発率はやや低い傾向であった(log-rankテスト、P=0.12)。

D. 考察

肝癌の経皮的局所治療は、肝硬変合併症例でも施行可能で肝予備能に対する影響も少ないとされ、RFAは小型肝癌の治療としてわが国では頻繁に行われている。しかし、外科的肝切除にくらべて局所再発がわずかながら高いことが指摘されており、腫瘍周囲に一回り大きな壊死巣(safety margin)を形成することが重要とされている。この目的のために一律に入院期間を延長して追加治療を行う必要があるか否かについては、これまで明らかなデータが示されていない。今回の研究では、総合画像所見からみたRFAの治療効果とsafety marginの意義について

て検討した。

DSA での腫瘍濃染の有無は、RFA 後の局所再発率のみならず、同亜区域内からの再発に有意に影響した。再発率そのものはそれほど高くはないものの、残存腫瘍の存在には十分に留意し、やはり安全域確保が重要であるとの結果が得られた。腫瘍濃染がない高分化な肝癌では、十分な safety margin が得られていなくても、局所再発の確率は低く、大血管近傍・肝表面などの事情のある場合には、必ずしも大きな壊死巣を得なくても良いことが判明した。すなわち、分化度の高い肝癌では、肝機能・QOL・予後を考慮したうえで、安全域確保の厳密性を緩和できると考えられた。

E. 結論

総合画像診断所見により RFA 後の局所再

発率・同亜区域内再発率は異なり、治療完遂度別に見た局所再発率にも影響した。濃染のない高分化な肝癌では、QOL を考慮して柔軟な肝癌診療を行うことが望まれる。

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 (Journal of Hepatology)

2. 学会発表

予定

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
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	肝悪性腫瘍の内科的治療	井廻道夫 熊田博光 坪内博仁 林紀夫	肝臓病学	朝倉書店	東京	2006	409-415
池田健次	肝疾患診療の動向	池田健次 宗村美江子	実践肝疾患ケア	医学書院	東京	2006	8-13

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	高齢のC型肝炎に対する治療戦略	MEDICAL DIGEST	55(4)	25-33	2006
池田健次	肝癌発生のハイリスク患者の設定とフォローアップ法	臨床消化器内科	21(7)	107-113	2006
池田健次	慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策	肝胆膵	53(1)	101-106	2006
池田健次	60歳以上の高齢者C型肝炎の実態と治療	消化器科	42(5)	478-483	2006
池田健次	各臓器における新たな薬物-肝疾患	臨床透析	22(6)	41-50	2006
池田健次	肝細胞癌の治療評価	肝胆膵	53(5)	653-660	2005
池田健次	肝硬変に対する抗ウイルス療法	薬局	57(12)	111-115	2006
池田健次	抗ウイルス薬によるB型肝炎からの肝癌の発癌抑制と再発予防	Hepatoday	13	8-9	2006
Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A large-scale long-term study in a single center	Intervirolgy	49	82-90	2006

Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.	A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : A cohort study of 1249 patients	Dig Dis Sci	51(3)	603-609	2006
Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.	Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts	J Hepatol	44	1089-1097	2006
Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al.	Origin of neovascular structure in an early stage of hepatocellular carcinoma: Study of alpha-smooth muscle action immunohistochemistry in serial thin sections of surgically resected cancer	J Gastroenterol Hepatol	21	183-190	2006
Kobayashi M, <u>Kumada H</u> , et al	Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections.	J Med Virol	78	459-465	2006
Kobayashi M, <u>Kumada H</u> , et al	Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis.	Cancer	06	636-647	2006

肝がん患者のQOL向上に関する研究

分担研究者 佐田 通夫 久留米大学 内科学講座 消化器内科部門 教授

研究要旨

QOL低下をきたす要因のうち、がん告知は最初に直面する問題点であると考えられる。専門的ながん患者診療に携わる診療医の間では、告げるか否かの問題ではなくなってきたおり、いかに誤解なく真実を伝え、その後生じる諸問題にどう取り組むかに移り変わってきている。実地臨床の現場での傾向を把握するために、進行肝がんの患者及びその家族に告知の有無などを調査した。

共同研究者

黒木 淳一 久留米大学・消化器内科部門・助手
澤本 ゆき 久留米大学・肝がんセンター・看護師

A. 研究目的

肝がん患者のQOLはその予備能に比較的相関して推移することがわかってきており、肝予備能の低下に伴い出現する腹水や黄疸といった自覚症状は病状理解の一助となる。逆に肝予備能が保たれており自覚症状をほとんど認めない症例も存在する。他方で病名・病状の告知は、いずれの症例にも共通しており、かつその後のQOL向上に影響を及ぼす因子になりうると予想される。

一般的に日本人は生活環境や宗教などの理由から本人への告知がためられる傾向にあるといわれている。現状でのQOLを評価したのちにQOLの向上をめざす実地臨床の場において、告知の有無は避けては通れない問題になると考え、告知の現状を把握する目的にて個別問診票からの分析をおこなった。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

対象は、2004年8月～2006年9月の期間中に久留米大学肝がんセンターを受診した538名の新患のうち、進行肝がんであり、かつリザーバー留置をおこなった患者71症例とその家族53症例を対象とした。

個別質問票は、患者本人用、家族用と2種類を用意し、アンケートの趣旨を口頭にて説明したのち自由意志に基づいて記載していただいた。

集計の前に個人情報と問診票を管理番号にて整理し、個人情報と問診票が直接結びつかないようにすることによって研究対象者に不利益が生じないように配慮した。

今回は、患者背景の分析、紹介元での告知状況の他、がん告知の希望の有無等を分析した。

C. 研究結果

対象は、進行肝がんのため肝動注化学療法を目的としたリザーバー留置をおこなった患者71症例とその家族53症例。取得率はそれぞれ患者89%、家族66%であった。患者背景は、男/女 46/25、平均年齢58.8±10.5歳、HBs抗体陽性 16症例(23%)、HCV抗体陽性 33症例(46%)、HBs抗体陽性かつHCV抗体陽性 1症例(1%)、HBs抗体陰性かつHCV抗体陰性 21症例(30%)。治療対象疾患は、原発性肝がん 66症例(93%)、転移性肝がん 5症例(7%)。治療歴は、初回20症例(28%)、追加治療 51症例(72%)。原発性肝細胞がん 66症例のstage別内訳は、I 1症例(2%)、II 0症例(0%)、III 23症例(42%)、IVA 20症例(36%)、IVB 11症例(20%)。

紹介元での病名・病状の告知状況は、告知 36症例(51%)、未告知 35症例(49%)。未告知の内訳として、確定診断がついていない13症例が含まれるため、診断がついているが未告知の症例は19症例(27%)となる。また、告知群と未告知群との間では、性、年齢、stage間で有意差を認めていない。

未告知の患者のうち回答のあった25症例におけるがん告知希望の状況は、知りたい 21症例(84%)、知りたくない 3症例(12%)、わからない 1症例(4%)であった。それに対し、未告知の患者の家族うち回答のあった25症例におけるがん

告知希望の状況は、知らせたい4症例(17%)、治療可能なら知らせたい9症例(40%)、知らせたくない3症例(13%)、わからない7症例(30%)であった。

併用して行った記入式アンケートにおける患者自身の意見として、「本当のことが知りたい」、「すべてについて知った上で治療したい」、「余命についても知りたい」、「ただ死を待つだけはいや」という意見があった。また家族の意見として、「患者は希望を持っているので知らせたい」、「余命だけは知られたくない」、「患者の性格から考えると生きる意欲を喪失するから」、「突然のことで受け入れられない」という意見があった。

D. 考察

がん告知の問題は、専門的にがん患者診療に携わる診療医の間では、告げるか否かの問題ではなくなってきており、いかに誤解なく真実を伝え、その後には生じる諸問題にどう取り組むかに移り変わってきている。しかしながら、肝がんセンター外来受診時に、いまだ告知を受けていない症例が約半数あり、患者本人のみならず紹介元の病院や家族を含め不安をかかえたまま当科受診に至っていることが予想される。

QOLの低下に肝予備能や自覚症状の有無が比較的相関していることをふまえ、終末期に近い進行肝がん患者の告知状況を調査したが、専門的にがん患者診療に携わる診療医と一般診療医、患者やその家族との間にはいまだ温度差があることが考えられる。

そのために、終末期を迎える可能性の高い患者に対し未告知であるということが、インフォームド・コンセントを含む診療計画に多大な影響をあたえる可能性を否認しない。

1976年にWeisman ADらは、告知後の患者の反応に影響を及ぼす因子として、1. 診断時に多くの身体的症状を有する、2. 家族内に問題をかかえている、3. 周囲から援助が期待できない、4. 医師が援助的でないと感じている、5. うつ病などの精神科的な既往がある、6. 心配しやすい性格傾向がある、7. 悲観的にものごとを考える性格である、といった項目をあげている。

QOL向上に関するまず始めに通らなければならない告知の問題解決に向けて、一般臨床医への啓蒙活動や社会的な援助体制の整備や合理化を行うとともに、患者自身やその家族への向き合い方をより明確にしていく必要があると考えられた。

E. 結論

当科肝がんセンターを受診した進行肝がん患者に対する告知は51%であり、一般臨床医への啓蒙活動や社会的な援助体制の整備や合理化を行うとともに、患者自身やその家族への向き合い方をより明確にしていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

澤本ゆき、佐田通夫. リザーバー留置患者の告知の現状. 第31回リザーバー研究会. 2月23-24日, 2007

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

手術治療を受けた肝癌患者の QOL に関する研究

分担研究者 國土典宏 東京大学 肝胆膵・人工臓器移植外科 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を施行した症例について、術前・術後の 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 2006 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 108 例を対象として SF-36 を用いたアンケート調査を行い 68% から回答を得た。経時的な QOL 変化に関して、肝切除症例では 20 例で術後 12 ヶ月まで、移植症例では 8 例で術後 6 ヶ月まで追跡調査しえた。肝切除・移植症例ともに、精神的健康度は術後早期より改善し、身体的健康度は術後一旦低下するものの、経時的な改善が認められた。移植症例では移植前状態/移植後経過によって QOL の変化に相違が見られ、Child-Pugh C 群では身体的健康度が術直後から改善し、術後難渋群では精神的健康度の改善も遅延する結果となった。

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 HCC に対し、2004 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日の期間に肝切除を受けた、または 2004 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日の期間に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 (図 1)。

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。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 108 例であり、肝切除:77 例、生体肝移植:31 例であった。対象症例の背景疾患は、HBV:24 例、HCV:64 例、PBC:1 例、アルコール性:5 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 73 例(67.6%)から得られ、肝切除:53/77(68.8%)、生体肝移植:20/31(64.5%)という内訳であった。時期毎の回答数については、治療前:69 例、3 ヶ月後:68 例、6 ヶ月後:47 例、9 ヶ月後:34 例、12 ヶ月後:27 例という結果であった。

1. 肝切除症例

肝切除症例において、術前、3・6・9・12 ヶ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 2 に示す。分散分析後の多重比較検定において $p < 0.05$ で有意差を認めた項目は、3 ヶ月後・6 ヶ月後の身体的日常役割機能 (RP)、および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。

術前、3・6・9・12 ヶ月後と経時的な追跡調査が行えた症例は 20 例 (年齢:70.5±8.5 歳、男/女:17/3) であった。追跡調査症例における、各項目偏差得点の平均値変化を図 3 に示す。各項目において術前、3・6・9・12 ヶ月後の得点

に有意差は認められなかったが、活力、社会機能、精神的日常役割、心の健康、つまり精神的健康度を表す項目においては、術直後から改善が認められる。身体的健康度を表す項目においては、術直後に一旦低下するものの経時的な回復が期待できる。体の痛み項目に関しては、12ヶ月を経ても改善が認められなかった。

2. 肝移植症例

移植症例において、術前、3・6ヶ月後と経時的な追跡調査が行えたのは8例（年齢：51.3±5.8歳、男/女：8/0）であった。追跡調査症例における、各項目偏差得点の平均値変化を図4に示す。全体的健康感、活力、心の健康の項目では移植直後から著明な改善が認められる。身体機能、日常役割（身体・精神）、社会機能の項目では移植直後一旦低下するものの経時的な改善を認める。

前回報告では経時的に追跡しえた症例が3例であり、個々の症例の検討から、移植前の状態・移植後の経過がQOL変化に強い影響を及ぼす事が示唆された。今回、経時的に追跡しえた8症例の内訳を図5に示し、Child-Pugh分類B/C（図6）、術後入院日数5週未満/5週以上（図7）の群に分け、相違を検討した。

Child-Pugh C群では身体機能、身体的日常役割の項目においても移植直後から改善が認められる。移植後入院日数が5週以上の群では、身体機能、日常役割（身体・精神）、社会機能の項目で移植直後のQOL低下が著明であり、全体的健康感、活力、心の健康といった精神的健康度を表す項目の改善が、5週未満の群に比べ遅延している。

D. 考察

現在、原発性肝癌（HCC）に対しては多様な治療法が選択されており、一般的に外科的手術治療は内科的治療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。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。

経時的な追跡調査症例を検討すると、肝切除・肝移植症例ともに、精神的健康度を表す項目では術後早期より著明な改善が得られており、手術治療によって、病巣が切除されたという安心感が、精神的QOLの改善に早期から寄与するものと推測される。身体的健康度に関しては、術後に一旦低下するものの、経時的な回復・改善が認められ、手術侵襲によるQOLの障害は、一時的なものであることが示唆される。

術後6ヶ月までのQOL変化を、肝切除・移植症例で比較してみると（図7）、移植症例において、活力、精神的日常役割、心の健康、全体的健康感の項目、つまり精神的健康度を表す項目は、肝切除症例に匹敵する満足度が得られており、身体機能に関しても国民平均値レベルまでの改善が認められる。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QOLは阻害されると考えられがちだが、特に精神的な面で早期から十分な満足度が得られる事が確認された。

肝移植症例の検討で、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、移植後早期から特に身体面での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。肝移植では、個々の症例で術後経過が大きく異なる事も多く、難渋した症例ほど身体面でのQOL障害が大きいのみならず、得られる精神的満足度も低い事が確認された。

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。

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) 国土典宏、幕内雅敏. 肝癌診療ガイドライン（2005年度版）. 外科 68(2):168-173. 2006
- 2) 国土典宏、幕内雅敏. 肝癌診療ガイドライン. コンセンサス癌治療 5(2):76-79. 2006
- 3) 国土典宏、幕内雅敏. 特集・肝がん治療のすべて：アルゴリズム（治療選択）. 肝胆膵 53(5):645-651. 2006
- 4) 国土典宏、幕内雅敏. 肝癌治療法選択のアルゴリズム. 臨床消化器内科 21(7):1051-1057. 2006

- 5) Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. *World J Gastroenterol* 12(5), 2006 (8)
- 6) Takeshi Tsujino, Hiroyuki Isayama, Yasuhiko Sugawara, Takashi Sasaki, Hirofumi, Kogure, Yousuke Nakai, Natsuyo Yamamoto, Naoki Sasahira, Noriyo Yamashiki, Minoru Tada, Haruhiko Yoshida, Norihiro Kokudo, Takao Kawabe, Masatoshi Makuuchi, Masao Omata. Endoscopic Management of Biliary Complications after Adult Living Donor Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol* 101:2230-2236, 2006
- 7) Sumihito Tamura, Yasuhiko Sugawara, Junichi Kaneko, Noriyo Yamashiki, Yoji Kishi, Yuichi Matsui, Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi Systematic grading of surgical complications in live liver donors according to Clavien's system. *Transpl Int.* 19:982-7, 2006
- 8) Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts. *Liver Transplantation.* 12:1233-1236, 2006
- 9) Shindoh J, Kokudo N, Satou S, Sugawara Y, Makuuchi M. Volumetric analyses of venous variations in the left liver using 3D-CT venography. *Hepatogastroenterology* 53:831-835, 2006
- 10) Satou S, Sugawara Y, Matsui Y, Kaneko J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Preoperative estimation of right lateral sector graft by three-dimensional computed tomography. *Transpl Proc* 38:1400-1403, 2006
- 11) Qian Guo, Wei Tang, Yoshinori Inagaki, Yutaka Midorikawa, Norihiro Kokudo, Yasuhiko Sugawara, Munehiro Nakata, Toshiro Konishi, Hirokazu Nagawa, Masatoshi Makuuchi. Clinical significance of subcellular localization of KL-6 mucin in primary colorectal adenocarcinoma and the metastatic tissues. *World J Gastroenterol* 12:54-59, 2006
- 12) Masami Minagawa, Junji Yamamoto, Shiro Miwa, Yoshihiro Sakamoto, Norihiro Kokudo, Tomoo Kosuge, Shin-ichi Miyagawa, Masatoshi Makuuchi. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 141:1006-1012, 2006
- 13) Mami Ikeda, Kiyoshi Hasegawa, Nobuhisa Akamatsu, Masami Minagawa, Hiroshi Imamura, Yasuhiko Sugawara, Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Pancreaticoduodenectomy after esophageal and gastric surgery preserving right gastroepiploic vessels. *Arch Surg* 141:205-208, 2006
- 14) Kobayashi T. Imamura H. Aoki T. Sugawara Y. Kokudo N. Makuuchi M. Morphological regeneration and hepatic functional mass after right hemihepatectomy. *Digestive Surgery.* 23:44-50, 2006
- 15) Kiyoshi Hasegawa, Tadatoshi Takayama, Masayoshi Ijichi, Yutaka Matsuyama, Hiroshi Imamura, Keiji Sano, Yasuhiko Sugawara, Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 44:891-895, 2006
- 16) Kishi Y. Sugawara Y. Tamura S. Kaneko J. Kokudo N. Makuuchi M. Impact of incidentally found hepatocellular carcinoma on the outcome of living donor liver transplantation. *Transplant International* 19:720-5, 2006
- 17) Kaneko J. Sugawara Y. Maruo Y. Sato H. Tamura S. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M. Liver transplantation using donors with Gilbert syndrome. *Transplantation* 82:282-5. 2006
- 18) Hashimoto T. Sugawara Y. Tamura S. Hasegawa K. Kishi Y. Kokudo N. Makuuchi M. Estimation of standard liver volume in Japanese living liver donors. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 21:1710-3, 2006
- 19) Dulundu E. Sugawara Y. Kishi Y. Akamatsu N. Kokudo N. Makuuchi M. Phrenic vein dissection in partial liver graft harvesting. *Hepato-Gastroenterology* 53:778-80, 2006
- 20) Akio Saiura, Junji Yamamoto, Rintaro Koga, Yoshihiro Sakamoto, Norihiro Kokudo, Makoto Seki, Takuhiro Yamaguchi, Toshiharu Yamaguchi, Testuichiro Muto, Masatoshi Makuuchi. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 192: 41-45, 2006

- 21) Akamatsu N. Sugawara Y. Tamura S. Matsui Y. Hasegawa K. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M. Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 38:1425-8, 2006
- 22) Akamatsu N. Sugawara Y. Tamura S. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. *Surgery* 139:765-72, 2006
- 23) Ishizawa T. Hasegawa K. Sano K. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. *Am J Surg* 193 :149-154, 2007
- 24) Hashimoto M. Kokudo N. Imamura H. Akahane M. Makuuchi M. Demonstration of the common hepatic artery coursing in the lesser omentum by three-dimensional computed tomography. *Surgery* 141:121-3, 2007
- 25) Kokudo N., Sasaki Y, Nakayama T, Makuuchi M. Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons, and primary care physicians. *Gut*, in press (2007)
- 肝癌診療ガイドライン」に関する日本肝癌研究会会員を対象としたアンケート調査報告. 第 42 回日本肝癌研究会：肝癌診療ガイドラインのアンケート調査報告. (2006. 7)
- 2) 國土典宏, 長谷川 潔, 今村宏, 幕内雅敏. EBM に基づく肝癌診療ガイドラインの公開と評価事業について. 第 106 回日本外科学会定期学術集会、シンポ 3-3 (日本外科学会雑誌 107Suppl. 2:p. 114) (2006.3)
- 3) 國土典宏. 癌治療ガイドラインの功罪：コメンテーター第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会特別企画 4. 癌治療ガイドラインの功罪. (2006.07)
- 4) 國土典宏. エビデンスに基づいた肝癌外科治療の展望. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会ランチョンセミナー (2006. 7)
- 6) 國土典宏. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインの展開—BCAA の肝癌予防の可能性—. 第 18 回日本肝胆膵外科学会ランチョンセミナー7 (2006. 5)
- 7) 國土典宏. 肝癌治療の進歩とガイドライン. 第 5 回東総がんフォーラム、特別講演、千葉・旭中央病院 (2006. 12)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

2. 学会発表

- 1) 國土典宏, 幕内雅敏. 「科学的根拠に基づく

図1 偏差得点の算出



8尺度の素点を求めたのち 年齢別国民標準値を50とし
標準偏差を10とした 下位尺度得点(偏差得点)に変換

図2 偏差得点の変化 (肝切除 52例)

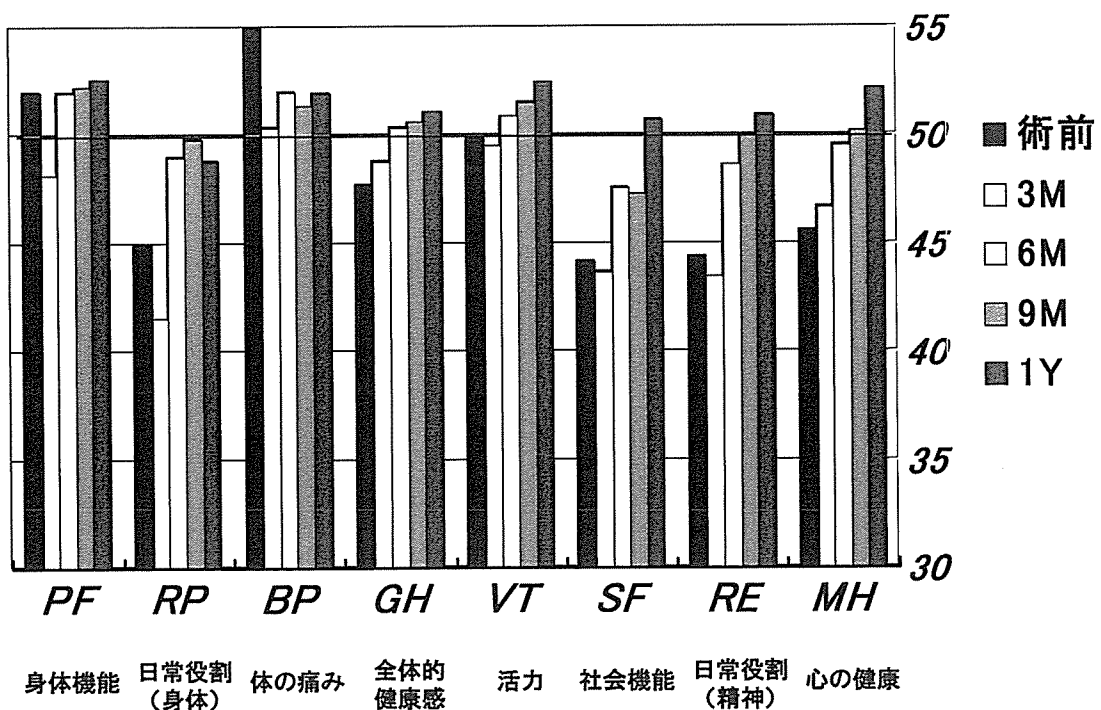


図3 肝切除症例のQOL変化

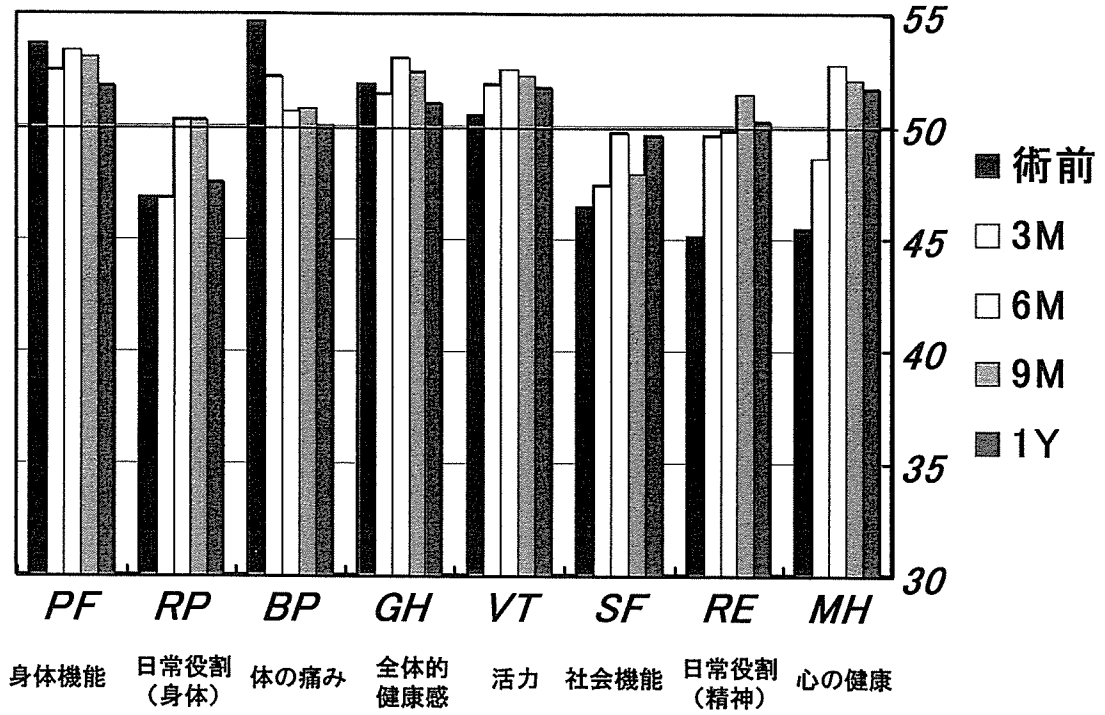


図4 移植症例 QOLの経時的変化

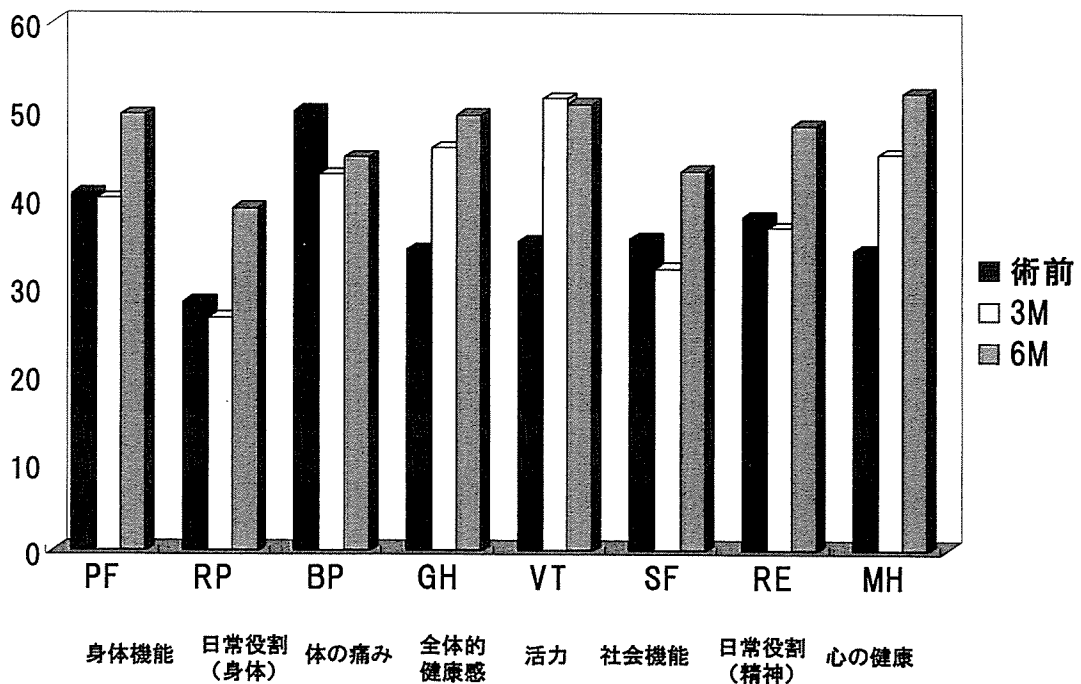


図5 肝移植 追跡症例の内訳

	年齢	感染症	肝障害度	Child-Pugh	MELD	入院期間(日)	術後入院(日)	合併症
1	50	C	C	10	15.45	42	34	CMV
2	57	C	B	8	9.14	85	72	REJECTION, CMV
3	44	C	C	11	16.24	66	56	REJECTION, CMV
4	59	B	B	9	8.3	36	28	なし
5	53	C	C	10	14	60	53	胆汁瘻(major 300cc/day 保存的)
6	47	C	B	9	7.9	57	50	REJECTION
7	57	アルコール	C	10	14	88	52	なし
8	43	C	C	9	10.7	49	34	なし

図6 Child-Pugh分類による相違

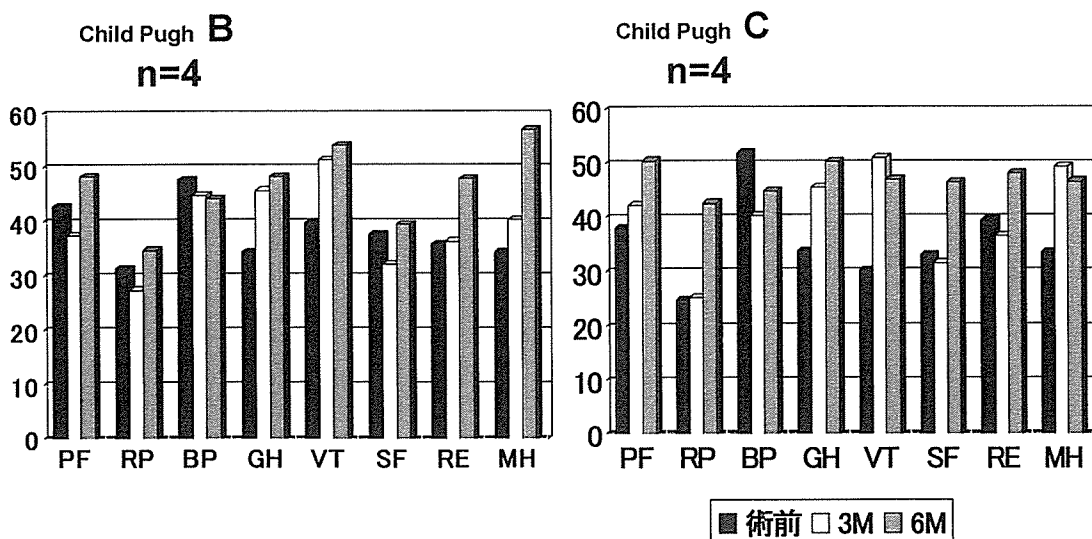
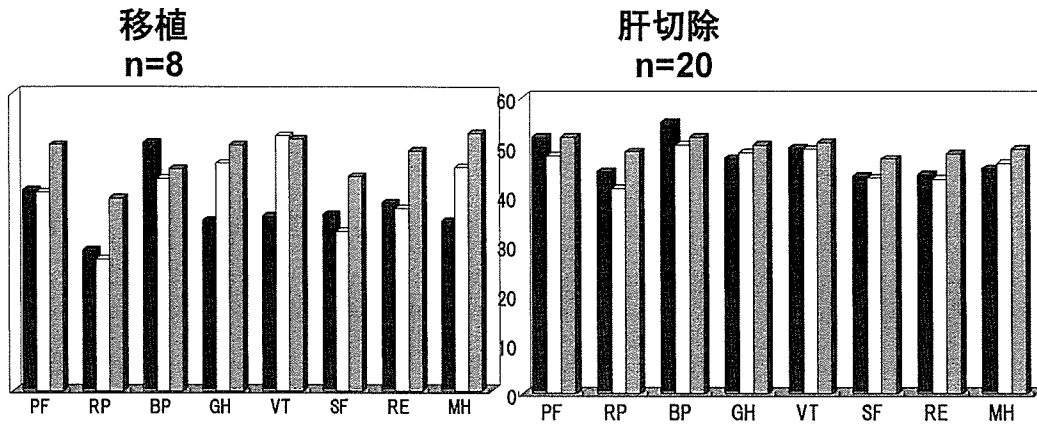


図7 肝切除・移植症例の比較検討



肝切除症例: 2004年1月1日~12月31日に当科において
肝切除を受けたHCC患者

肝癌合併肝硬変患者における肝癌切除後の
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 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 教授

研究要旨：肝細胞癌症例では多くが肝硬変を合併しており、外科的治療に際しては、既存の代謝障害に加え、手術侵襲のみならず、残肝予備能の低下という生体にとって不利な条件が重なることで、術後代謝管理がより困難なものとなり、ひいては肝不全につながる危険性もある。肝硬変の肝切除例では肝再生はほとんど起こらず、切除された容積分だけ肝機能が低下するので肝機能低下に備えた栄養管理が必要となってくる。術後においては長期絶食により腸管粘膜の萎縮や免疫蛋白の合成障害に起因する門脈血へのbacterial translocationが増加するため、早期の経口摂取再開が肝不全予防の点でも望ましい。しかし、肝癌切除後患者における分食投与による有用性については未だ検討されていない。

今回、肝癌切除後の患者に対し、5日目より肝不全用経口栄養剤の経口投与に切り替えることによる肝機能改善および免疫能の改善効果の継続性を検討し、従来法である肝臓食と比較検討する。

研究担当者

永野浩昭 大阪大学大学院外科学講座・消化器外科学 講師

A. 研究目的

肝癌切除後の患者に対し、術後5日目より肝不全用経口栄養剤の経口投与に切り替えることによる肝機能改善および免疫能の改善効果の継続性を、従来法である肝臓食との比較検討する。

B. 研究方法

肝癌切除後で、本研究に同意の得られた後に、アミノレバン注を中心動脈より点滴静注し、5日目より肝A食(蛋白40-50g/日、総カロリー1500-1600kcal)とともにアミノレバンEN1回1包(50g)を約90mlの水又は温湯に溶かし(約200kcal/100ml)1日2回、15時もしくは就寝前に経口摂取し、1か月継続する。またアミノレバンEN摂取時の総カロリーは30-35kcal/kg/日、蛋白は1-1.3g/kg/日を維持できるように指導を行う。なお、コントロール群はアミノレバン注を中心動脈より点滴静注し、5日目より肝C食(蛋白90-100g/日、総カロリー2000-2100kcal)を摂取し、1か月持続する。

術後肝機能、免疫機能、肝容積(CTにて確認)、QOL調査について検討する。

C. 研究結果

現在、症例登録中。

D. 考察

今後の症例登録の結果による。

E. 結論

今後の症例登録の結果による。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tang D., Nagano H., Yamamoto H., Wada H., Nakamura M., Kondo M., Ota H., Yoshioka S., Kato H., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Wakasa K., Monden M.: Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: Expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance.. *Oncol Rep* 15(3), 525-532, 2006.
- 2) Kurokawa Y., Honma K., Takemasa I., Nakamori S., Kita-Matsuo H., Motoori M., Nagano H., Dono K., Ochiya T., Monden M., Kato K.: Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular

- carcinoma: a new approach to identify novel tumor markers.. Int J Oncol 28(2), 383-391, 2006.
- 3) Yoshida K., Tomita Y., Okuda Y., Yamamoto S., Enomoto H., Uyama H., Ito H., Hoshida Y., Aozasa K., Nagano H., Sakon M., Kawase I., Monden M., Nakamura H.: Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma.. Annals of Surgical Oncology 13(2), 159-167, 2006.
- 4) Wada H., Nagano H., Yamamoto H., Yang Y., Kondo M., Ota H., Nakamura M., Yoshioka S., Kato H., Damdinsuren B., Tang D., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Dono K., Wakasa K., Monden M.: Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1 alpha.. Liver International 26, 414-423, 2006.
- 5) Tang D., Nagano H., Nakamura M., Wada H., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinom. J Gastronitest Surg 2006 10(7), 987-998, 2006.
- 6) 和田浩志、永野浩昭、門田守人: 肝癌の診療－最新の進歩. 臨牀消化器内科 21(7), 1020-1028, 2006.
- 7) 永野浩昭、門田守人: 進行肝細胞癌に対する集学的治療. 最新治療シリーズ「肝臓病の最新治療」、戸田剛太郎、沖田極 門田守人 編集 先端医療技術研究所、東京 , 224-227, 2006.
2. 学会発表
- 1) Monden M.: Early Recurrence After Resection: Molecular Predictors. Fifth International Meeting Hepatocellular Carcinoma: Easten and Western Experiences,2006.1.11-.1.13 (Texas USA)
- 2) 永野浩昭, 堂野恵三, 門田守人. : 肝細胞癌に対する外科治療方針. 第 92 回日本消化器病学会総会, 2006.4.20-.4.22 (福岡県・北九州市)
- 3) 吉岡慎一, 竹政伊知朗, 門田守人. : 肝細胞癌の個性化医療に向けて: 網羅的なトランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析を用いた検討. 第 48 回日本消化器病学会, 2006.10.11-.10.13 (北海道・札幌市)
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
永野浩昭, その他	進行肝細胞癌に対する集学的治療. 最新治療シリーズ	戸田剛太郎、沖田極門田守人	肝臓病の最新治療	先端医療技術研究所	東京	2006	224-227

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
Tang D., et al.	Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: Expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance.	Oncol Rep	15(3)	525-532	2006
Kurokawa Y., et al.	Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a new approach to identify novel tumor markers.	Int J Oncol	28(2)	383-391	2006
Yoshida K., et al.	Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma.	Annals of Surgical Oncology	13(2)	159-167	2006
Wada H., et al.	Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1 alpha.	Liver International	26	414-423	2006
Tang D., et al.	Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma.	J Gastronitest Surg 2006	10(7)	987-998	2006
和田浩志, その他	肝臓の診療－最新の進歩.	臨床消化器内科	21(7)	1020-1028	2006