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

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　　長崎大学大学院　移植・消化器外科　主任教授

研究要旨：肝細胞癌の多くは、従来の肝切除あるいは内科的治療を行った後にも再発を来す可能性が高く、繰り返す治療が必要である。今回は、肝細胞癌に対する複数回の治療がQOLに及ぼす影響の検討を行った。2006年12月から2007年2月まで当科に肝細胞癌の治療目的にて予定入院した症例を対象とした。入院時のSF-36のスコアを初回治療群と再治療群で比較検討したところ、身体的および精神的健康度がともに再治療群で損なわれていることが明らかとなった。今回の検討では、両群間でChild-Pughスコアおよび MELDスコアに差はみられず、肝予備能や肝硬変の程度以外の要因がQOL低下に関与していることが示唆された。

＜研究協力者＞
江口　晋　長崎大学移植消化器外科　助手
高槻　光寿　長崎大学移植消化器外科　助手
山之内孝彰　長崎大学移植消化器外科　医員
日高　匡章　長崎大学移植消化器外科　大学院生
曽山　明彦　長崎大学移植消化器外科　大学院生

A．研究目的

肝細胞癌は背景肝での多中心性発癌という特徴から、根治的治療後も繰り返しの治療を必要とする場合が多い。このような患者では、治療に伴う障害、病悩期間の長期化、肝炎あるいは肝硬変による症状など、複数の要因によりQOLが次第に障害されていくと推定される。そこで今回は、肝細胞癌に対する複数回の治療がQOLに及ぼす影響の検討を行った。

B．研究方法

2006年12月から2007年2月まで長崎大学大学院移植・消化器外科に肝細胞癌の治療目的にて予定入院した症例を対象とした。そのため、初回治療で、肝切除後の残肝の容量不足が予測され、術前にPTPEを試行した1例、B型慢性肝炎の急性増悪を伴い準緊急的に生体肝移植を試行した1例はそれぞれ今回の対象から除外した。QOLの評価は、入院時にSF-36日本語版ver1.2を用いてアンケート調査を行なった。回答結果は、PF（身体機能）、RP（日常役割機能・身体）、BP（体の痛み）、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8項目の下位尺度毎に合計点を0-100に換算してスコアとし、肝細胞癌に対する前治療の有無および前治療の内容で比較した。検定にはMann-Whitney U検定あるいを用いて，$p<0.05$を有意とした。また、本研究を行うにあたり、本学内の倫理委員会の審査・承諾を得るとともに、個人が特定されないように配慮した。

C．研究結果

対象は肝癌患者18例（平均年齢65.9±11.1歳、男/女：16/2）であった。今回が肝細胞癌に対する初回治療患者は8例（初回治療群）、以前に肝細胞癌に対する治療歴がある患者は10例（再治療群）であった。両群で年齢（64.4±12.8 vs 67.1±10.0）、男/女（7/1 vs 10/0）、今回の治療（肝切除/TAE/生体肝移植：5/1/2 vs 5/3/2）に差はなかった。また、入院時のChild-Pughスコア（A/B/C：6/2/0 vs 8/2/0）、The Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコア（6.4±2.3 vs 8.1±2.1）に差はなかった。しかし、背景となる肝疾患の比較では両群間に違いを認めた。

(HBV/HCV/NBNC：1/3/4 vs 3/7/0、p=0.04)。今回の入院時のSF-36による比較では、両群間で有意差を認めたのはVT（活力）のみであったが、その他の身体的健康度および精神的健康度においても、多くの下位尺度で初回治療群が再治療群に比較して高いスコアを示す傾向にあった(図１、２)。

再治療群の患者の前回までの治療の内訳は、肝切除6例、内科的治療4例（TAE 2例、TAE+RFA 1例、PEIT 1例）であった。再治療群の中で、肝切除例と内科的治療例の間で、年齢、男女比、今回の治療、入院時のChild-PughスコアおよびMELDスコアに差は見られなかった。また、前回までの治療の違いにより、今回のSF-36の全ての下位尺度のスコアに違いは認めなかった。

D．考察

肝細胞癌に対しては従来、肝切除術や、TAE、PEIT、RFAに代表される内科的治療が行われてきたが、治療後も再発を繰り返す可能性が高い疾患である。そのため、必然的に病脳期間が長くなり、病変の治療とともに、患者のQOLに対しても目を向けなければならない。最近、癌とともに発癌母地となる障害肝を取り除くことが可能な肝移植が、このような患者に対して症例を選びながら行なわれており、医学的な妥当性が証明されている。

今回の検討では、初回治療群に比較して、VT（活力）が有意に低値であり、精神的健康度が損なわれていることが示された。更に有意差はないものの、PF（身体機能）、BP（体の痛み）、GH（全体的健康感）といった項目が前治療により低下していた。今回検討した症例では、Child-PughスコアやMELDスコアで表される肝予備能や肝硬変の程度は比較的軽度であるとともに、両群間で差を認めず、再治療群でのQOL低下に与える影響は少ないことが示された。

一般に、肝切除術は内科的治療に比較して侵襲が大きく、QOL低下をきたしやすいと考えられがちである。しかし、今回の再治療群内の検討では、最終の治療の時期は様々ではあるものの（8か月前-5年前）、前治療の違いがQOLに及ぼす影響は見られなかった。

E．結論

肝細胞癌に対して複数回の治療を要する例では、身体的および精神的QOLが損なわれることが明らかとなり、これには肝予備能や肝硬変の程度以外の要因が関与していることが示唆された。QOL低下に寄与する因子を解明し、防止するために、今後は症例を蓄積するとともに、治療後の経時的なQOLの回復過程の比較検討が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Eguchi S., Kanematsu T. et al.: Outcome and Pattern of Recurrence after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Normal Liver Compared to Patients with a Diseased Liver. *Hepatogastroenterology* 53: 592-96 2006

2. Eguchi S., Kanematsu T. et al.: Application of vascular stapler in living donor liver transplantation. *Am J Surg* 2007.

3. Takatsuki M., Kanematsu T. et al. Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13: 497-501 2006

4. Takatsuki M., Kanematsu T. et al. Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Surgery* 140: 824-8 2006

5. Takatsuki M., Kanematsu T. et al. A secured technique for bile duct division during living donor right hepatectomy. *Liver Transpl* 12: 1435-6 2006

6. Takatsuki M., Kanematsu T. et al. Simplified technique for middle hepatic vein tributary reconstruction of a right hepatic graft in adult living donor liver transplantation. *Am J Surg* 192: 393-5 2006

7. 江口　晋、兼松　隆之 特集　癌に対する低浸襲ならびに機能温存・再建術式　- what's

proven, what's not -肝臓癌　部分切除 2006;68(1):39-42. 手術

8. 江口　晋、兼松隆之 多発性進行肝細胞癌に対する手術戦略 手術 2006

9. 江口　晋, 兼松　隆之. ここ30年の変化 肝原発悪性腫瘍の手術 手術 2006

2. 学会発表

1. Eguchi S., Kanematsu T. Living donor liver transplantation in Japan. American College of Surgeons 92nd Annual Clinical Congress Oct 8-12. Chicago. (2006 International exchange scholar)

2. Eguchi S., Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tokai H, Tajima Y, Kanematsu T, Nakanuma Y. Autoimmune-related disease after living donor liver transplantation - From a point of view of IgG4 association- 4th Annual single topic conference of JHS. Nagaskai Sept 29-30, 2006, Nagasaki.

3. Eguchi S, Kanematsu T. Living donor liver transplantation for HCV positive patients. Personal views and experience. Neoral-Avisary Board Meeting. Vienna, Sept 23, 2006.

4. Takatsuki M, Eguchi S, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu TTECHNICAL INVENTIONS IN LIVING DONOR LIVER SURGERY 14th Postgraduate Course of the IASGO, Dec 7-9, Athens, Greece.

5. 江口　晋、川下雄丈、高槻光寿、濱崎幸司、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、望月聡之、永吉茂樹、兼松隆之. 生体肝移植術前後の門脈合併症の検討. 日本肝臓学会総会、京都、5/24-26. (パネルディスカッション)

6. 江口　晋、川下雄丈、高槻光寿、曽山明彦、兼松隆之、市川辰樹 C型肝炎患者に対する肝移植後抗ウイルス療法開始時のFK to CyA conversionは安全に施行できる、日本肝移植研究会、長野 2006 6/22-23 (シンポジウム)

7. 江口　晋、高槻光寿、曽山明彦、日高匡章、田島義証、兼松隆之、市川辰樹 C型肝炎患者に対する肝移植後抗ウイルス戦略The 68th 日本臨床外科学会. 広島 11/9-11, 2006. (シンポジウム)

8. 市川　辰樹、中尾一彦、江口　晋、高槻　光寿、兼松隆之、江口一美　生体肝移植後の抗ウイルス療法　2006.11 日本消化器病学会　九州支部例会　2006 11/15,16一般演題 (Symposium)

9. 高槻光寿、江口　晋、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、田島義証、兼松隆之
生体肝移植ドナー手術の工夫 シンポジウム 第42回日本移植学会総会、9月7-9、千葉

10. 日高匡章　奥平定之　江口　晋　高槻光寿　渡海大隆　曽山明彦　永吉茂樹　望月聡之　松元成弘　浜崎幸司　川下雄丈　田島義証　兼松隆之　長崎大学　病理部　林　徳真吉 第61回日本消化器外科学会　定期学術総会　横浜　2006/7/14
肝細胞癌に対する肝移植適応：ミラノ基準の意味するものは何か？-摘出肝の全割病理検索-

11. 日高匡章　江口　晋　高槻光寿　曽山明彦　渡海大隆　濱崎幸司　宮崎健介　黒木　保　田島義証　兼松隆 之第68回日本臨床外科学会総会　広島　2006/11/9 切除後再発、再々発肝細胞癌に対する肝移植適応についての検討　(シンポジウム)

12. 川下雄丈, 江口晋, 高槻光寿, 松元成弘, 渡海大隆, 日高匡章, 曽山明彦, 望月聡之, 永吉茂樹, 田島義証, 兼松隆之 局所療法後の再発肝癌に対する肝切除は移植までのbridge useとなりうるか? 外科学会　2006

13. 江口　晋、　高槻　光寿、川下雄丈、兼松隆之Are there any differences in indication for HCC between deceased and living donor liver transplantation. Surgical Forum, 106th 日本外科学会, 東京, 3/31, 2006.

14. 江口　晋、兼松隆之、MJH Slooff 成人肝移植長期成績向上のための再々肝移植手術成績　－小児肝移植との比較－ 2006,6/13-15, 横浜

15. 江口　晋、高槻光寿、日高匡章、渡海大隆、曽山明彦、濱崎幸司、田島義証、兼松隆之、生体右葉肝移植における香港式三角吻合変法による中肝静脈分枝再建、The 42nd日本移植学会, 幕張, 2006, 9/7-9.

16. 高槻光寿、江口晋、川下雄丈、濱田貴幸、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、永吉茂樹、望月聡之、兼松隆之 右葉グラフトを用いた生体肝移植ドナー手術における安全かつ効果的な胆管切離法　ビデオセッション 第24回日本肝移植研究会、6月22,23、松本

17. 高槻光寿、川下雄丈、江口　晋、浜田貴幸、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、永吉茂樹、望月聡之、兼松隆之 生体肝移植における種々の左肝グラフト採取に対するliver hanging maneuverの応用 ビデオセッション 第61回日本消化器外科学会定期学術総会、7月13-15、横浜

18. 高槻光寿、江口　晋、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、濱崎幸司、宮崎健介、田島義証、兼松隆之 生体肝移植ドナーにおけるliver hanging maneuverを応用した尾状葉付拡大左葉グラフト採取の手術手技 長崎肝胆膵外科学会、長崎

19. 高槻光寿、江口　晋、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、田中克己、田島義証、兼松隆之
生体肝移植における肝動脈再建：当科の成績と工夫 ビデオサージカルフォーラム
第68回日本臨床外科学会総会、11月9-11、広島

20. 高槻光寿、江口晋、川下雄丈、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、永吉茂樹、
望月聡之、兼松隆之ABO血液型不適合症例に対する生体肝移植：当科の成績 第87回日本消化器病学会九州支部例会、佐賀

21. 高槻光寿、川下雄丈、江口　晋、渡海大隆、日高匡章、曽山明彦、永吉茂樹、望月聡之、濱崎幸司、松元成弘、田島義証、平潟洋一、上平　憲、兼松隆之 MRSA陽性例に対する生体肝移植の適応と対策 一般演題 第18回日本肝胆膵外科学会・学術集会

22. 山之内　孝彰、第１０６回に本外科学会定期学術集会「虚血再灌流障害におけるグリシンの肝保護効果」　ポスター

23. 山之内　孝彰 第６１回日本消化器外科学会定期学術集会「サイロイドホルモンと肝X線照射による移植肝細胞のレシピエント肝内での増殖の試み」ポスター

24. 曽山明彦　川下雄丈　江口晋　高槻光寿　松元成弘　望月聡之　永吉茂樹、日高匡章　渡海大隆　田島義証　兼松隆之　肝細胞癌再発を予測する新しいバイオマーカー としての血中可溶性E-cadherin濃度測定の意義2006.3 日本外科学会　ポスターセッション

25. 曽山明彦　江口晋　川下雄丈　高槻光寿　濱田貴幸　永吉茂樹　望月聡之　渡海大隆　日高匡章　松元成弘　田島義証　兼松隆之 除神経肝の肝再生と hepatic progenitor cell発現の推移2006.5 日本肝臓学会　一般演題

26. 曽山明彦　江口晋　川下雄丈　高槻光寿　円城寺昭人　永田康浩, 田島義証　兼松隆之
生体肝移植後に発生した胃癌の一切除例2006.6
日本肝移植研究会　一般演題

27. 曽山明彦　江口晋　高槻光寿　日高匡章　渡海大隆　濱崎幸司　宮崎健介 田島義証　兼松隆之早期再発肝細胞癌に対する 肝移植適応についての検討2006.7 九州肝臓外科研究会　主題

28. 曽山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、渡海大隆、濱崎幸司、原田陽介、田島義証、兼松隆之 生体肝移植術後に血球貪食症候群を来たした一例2006.9 日本移植学会　一般演題

29. 曽山明彦　江口 晋　高槻光寿　山之内孝彰　日高匡章　渡海大隆　濱崎幸司　宮崎健介　田島義証　兼松隆之 長崎大学における生体肝移

植の現状 -59例のまとめ-2006.9長崎移植懇話会

30. 曽山明彦　江口　晋　高槻光寿　山之内孝彰　日高匡章　渡海大隆　濱崎幸司　宮崎健介　黒木　保　田島義証　市川辰樹　兼松隆之 生体肝移植術後にHTLV-1関連脊髄症(HAM)を発症した一例 2006.10 九州・四国肝移植カンファランス

31. 曽山明彦　江口晋　高槻光寿　日高匡章　渡海大隆　浜崎幸司　宮崎健介
黒木保　田島義証　兼松隆之一般演題（口演）肝細胞癌初回切除後10年生存例の検討2006.11 日本消化器病学会　九州支部例会

32. 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曽山明彦、高槻光寿、江口　晋、田島義証、兼松隆之 肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髄ー肝融合細胞の樹立「第107回日本外科学会定期学術集会」東京、2006.3.29-31

33. 渡海大隆、川下雄丈、伊藤雄一郎、日高匡章、望月聡之、永吉茂樹、曽山明彦、高槻光寿、江口　晋、田島義証、兼松隆之肝再生療法に用いる新規細胞源としての骨髄ー肝融合細胞の樹立～HVJ-Eを用いて～「第61回日本消化器外科学会定期学術総会」横浜、2006.7.13-15

34. 渡海大隆、江口　晋、高槻光寿、日高匡章、曽山明彦、黒木　保、田島 義証、兼松隆之　原発性胆汁性肝硬変に対する生体肝移植の術後経過の検討・「第８８回　日本消化器病学会九州支部例会」鹿児島、2006.11.17-18.

35. 日高匡章　川下雄丈　江口晋　高槻光寿　渡海大隆　曽山明彦　永吉茂樹　望月聡之　松元成弘　田島義証　兼松隆之　第106回日本外科学会　定期学術集会　東京　2006/3/31 肝移植時に摘出した不全肝内におけるHepatic Progenitor Cellの存在

36. 濱崎　幸司、江口　晋、川下　雄丈、高槻光寿、渡海　大隆、日高　匡章、曽山　明彦、永吉　茂樹、望月　聡之、兼松　隆之 生体肝右葉移植後の胆管吻合部胆汁瘻の治療に難渋した一例 九州四国肝移植カンファランス(2006.2.18)

37. 濱崎　幸司、松元　成弘、高槻　光寿、江口　晋、川下　雄丈、兼松　隆之経肝動脈的化学塞栓療法の切除後再発肝癌に対する予後関連因子の検討 日本肝癌研究会(2006.7.6)

38. 濱崎　幸司、江口　晋、宮崎　健介、曽山明彦、日高　匡章、渡海　大隆、山之内孝彰、高槻　光寿、黒木　保、田島　義証、兼松　隆之、市川　辰樹、中尾　一彦、増田　淳一、大曲　勝久B型肝炎に対する肝移植ー当科の方針と成績ー長崎肝・胆道・膵外科研究会(2006.10.7)

39. 川下雄丈，江口晋，高槻光寿，伊藤雄一郎，渡海大隆，日高匡章，望月聡之，田島善証，ChowdhuryJayanta Roy，兼松隆之 遺伝子治療と肝細胞移植によるNear-Total Liver Replacement(会議録）消化器外科　2006

G. 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

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

肝移植後肝がん再発予後因子の研究

分担研究者：江川裕人　京都大学　臓器移植医療部

研究要旨：肝がん患者の肝移植後 QOL を規定するものは、移植術後の外科的合併症、移植肝機能、肝がん再発である。移植肝機能は拒絶反応と肝炎等の背景肝疾患の再発進行に規定される。中でも肝がん再発は直接生命予後にかかわり、強く QOL に影響する。かねてより欧米の脳死移植では、肝がんの大きさと数から再発のリスクを予想する、いわゆるミラノ基準（３センチメートル３個以内、または５センチメートル以内一個）が移植適応に用られてきた。本邦でも脳死肝移植の適応基準と生体肝移植における保険適応基準に用いられている。近年、放射線画像診断の進歩により、ミラノ基準が提唱された時代には検出できなかった小肝がんや早期肝がんが発見されるようになり、ミラノ基準の妥当性が論議されている。京都大学では、肝外病変と肝内主要血管への浸潤がない限り数と大きさに関係なく肝がんに対する肝移植を行ってきた。そこで、2006 年５月までに当科で行った 125 例の肝がん肝移植において、ミラノ基準の妥当性と新たな基準設定を検討した。まずミラノ基準外（55 例）と基準内（70 例）では生存率に差は認めなかったが肝がん再発率において有意差を認めた。次にミラノ基準外 55 例を、数を 10 個以下と 11 個以上、大きさを５センチメートル以下と５センチメートル分けて検討したところ、5 センチ以下且つ 10 個以内の症例 30 例はそうでない 25 例に比べて有意に再発率生存率ともに良好でありミラノ基準内と一致していた。さらに、腫瘍マーカーである PIVKA-II を組みあわせることで、きわめて感度と特異性が高い選択基準を得ることができた。現在、当科ではこの新たな基準で適応を決定し prospective study を行っている。

＜研究協力者＞
高田泰次　京都大学・肝胆膵・移植外科・助教授
上田幹子　京都大学・肝胆膵・移植外科・講師
小倉靖弘　京都大学・肝胆膵・移植外科・助手
森　章　京都大学・肝胆膵・移植外科・助手
上本伸二　京都大学・肝胆膵・移植外科・教授

A. 研究目的

肝がん再発は直接生命予後にかかわり、強く QOL に影響する。かねてより欧米の脳死移植では、肝がんの大きさと数から再発のリスクを予想する、いわゆるミラノ基準（３センチメートル３個以内、または５センチメートル以内一個）が移植適応に用られてきた。近年、放射線画像診断の進歩により、ミラノ基準が提唱された時代には検出できなかった小肝がんや早期肝がんが発見されるようになり、ミラノ基準の妥当性が論議されている。当科で行った肝がん肝移植において、ミラノ基準の妥当性と新たな基準設定を検討した。

B. 研究方法

2006 年５月までに当科で行った 125 例の肝がん肝移植症例を対象とした。
研究１）ミラノ基準の妥当性と新たな基準設定を検討
研究 2）ミラノ基準外症例を、数を 10 個以下と１１個以上、大きさを５センチメートル以下と５センチメートル分けて再発率を検討
研究３）全症例において、術前因子を多変量解析し再発危険因子を検出しあらたな基準を作成する。

C. 研究結果

研究１）5 年生存率はミラノ基準内（70 例）74%、基準外（55 例）68%で有意差なし、５年再発率では基準内１１%、基準外 35%で有意差を認めた（p=0.015）。
研究２）再発率は、５センチメートル以上（13 例）が、3-5 センチメートル（31 例）に比較し有意に高く（p<0.001）、11 個以上（16 例）が 10 個未満（26 例）に比べ有意に高かった（p=0.001）。そこで５センチメートル以下かつ 10 個以内（30 例）とそうでない症例（25 例）を比較すると 5 年発率は、8%対 76%（p=0.001）であった。
研究３）　術前因子である、腫瘍の大きさ、数、

腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II)を検討した結果、５センチメートル以上または 10 個以上（risk ratio 9.071）と PIVKA-II 400mAU/ml 以上(risk ratio 5.205)が有意な因子であった。そこで、５センチメートル以下かつ 10 個以内かつ PIVKA-II 400mAU/ml 未満の 78 例とそれ以外 40 例の５年再発率と５年生存率を検討したところ、再発率 64%対 6%、生存率 89%対 37%で有意差(いずれも $p<0.001$)を認めた。

D. 考察

ミラノ基準外とされる症例のうち５センチメートル以下かつ 10 個以内であった半数はミラノ基準内とまったく同等な再発率であったことから、ミラノ基準を遵守することがミラノ基準外肝がん患者の半数の生存権を脅かすことになると考えられた。一方、生体肝移植はドナーである健常人にメスを入れる医療である。著しく再発率が高く生存率の低い５センチメートル以下かつ 10 個以内かつ PIVKA-II 400mAU/ml 未満を満たさない肝がん患者への生体肝移植の是非を倫理的見地から論議する必要がある。

E. 結論

肝がん患者への新たな肝移植適応基準が明らかとなった。新基準の妥当性を検証するために今後 prospective study が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

1. 論文発表

   投稿中

2. 学会発表

   2006DDW

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

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

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

岐阜大学大学院医学研究科腫瘍制御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を評価したところ、健常人に比較して肝硬変や肝がんの進行に伴い有意な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は癌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QOLの低下率が大きい傾向を認めた。

共同研究者
白木　亮・岐阜大学医学部附属病院消化器内科・医員
若原利達・岐阜大学医学部腫瘍制御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だけでなく、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の報告はある。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。

我々は以前、肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者に対しSF-36によるQOLの評価を行い、肝硬変患者と肝がん患者のQOLは健常人に比して有意な低下は認めるものの、肝硬変・肝がん合併肝硬変患者間では有意な差を認めず、Child-Pugh score因子が肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者のQOLに影響を及ぼす因子であることを報告した。

今回、我々は肝硬変患者と肝がん合併肝硬変患者のQOLをSF-36を用いて1年後の経時的変化に付き比較検討を試みた。

B．研究方法（倫理面への配慮）

(対象)

肝硬変患者14名（平均年齢66.8±5.5歳、男性8名、女性6名、病因　C型肝炎ウイルス:11名、B型肝炎ウイルス:2名、その他: 1名、Child-Pugh分類　A: 6名、B: 7名、C:1名）および、肝がん合併肝硬変患者11例（平均年齢69.7±4.7歳、男性5名、女性6名、病因　C型肝炎ウイルス:10名、B型肝炎ウイルス:1名、Child-Pugh分類　A: 6名、B:5名、肝癌進行度分類　Ⅰ:４名、Ⅱ:５名、Ⅲ:2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、血液検査およびQOL評価を行い、1年後の経時的変化に付き比較検討をした。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25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それぞれのサブ・スケールについて1年後の変化について比較検討した。また、肝硬変、肝がん合併肝硬変患者のSF-36の1年後のスコア変化率を検討した。

C．研究結果

1)1年後の肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者の状態

肝硬変患者14名は、平均年齢66.8±5.5歳から67.6±5.3歳、Child-Pugh分類　A: 6名、B: 7名、C:1名からA: ４名、B: 7名、C:3名、アルブミン値 3.3±0.3g/dlから3.1±0.3g/dl、ビリルビン値 1.3±0.3 mg/dlから1.5±0.4mg/dl、プロトロンビン値 76.9±6.5%から71.6±6.0%と変化した。

また肝がん合併肝硬変患者11例は平均年齢69.7±4.7歳から70.6±4.5歳、Child-Pugh分類　A: 6名、B:5名からA: ４名、B: ５名、C:２名、肝癌進行度分類　Ⅰ:４名、Ⅱ:５名、Ⅲ:2名からⅠ:３名、Ⅱ:５名、Ⅲ:2名、Ⅳ:1名と変化した。

なお、肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者の年齢、Child-Pugh分類、アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン値に統計学的な有意な差は認めなかった(表1)

2)肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者のSF-36 Scoreの1年の経過比較

経時的な肝硬変・肝がん患者合併肝硬変のQOLの評価では、いずれも経時的に低下を認めた。肝硬変患者ではGH・VT、肝がん合併肝硬変患者ではすべての項目において有意に低下していた。(図1)

3)肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者のSF-36 Scoreの1年の変化率比較

肝がん合併肝硬変患者のQOLは、肝硬変患者のQOLと比較して経時的により低下する傾向を認め、BP・GH・MHにおいて有意な低下を認めた。(図2)

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。

我々の報告(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)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-Pugh分類の悪化に伴いQOLは低下していた。また、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癌の進行により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、肝癌の進行度より肝硬変の病態によるところが大きかった。

今回我々は、肝硬変患者と肝がん合併肝硬変患者のQOLをSF-36を用いて1年後の経時的変化に付き比較検討を試みた。経時的な肝硬変・肝がん患者合併肝硬変のQOLの評価では、どちらも経時的に低下を認め、肝がん合併肝硬変患者のQOLは、肝硬変患者のQOLと比較して経時的により低下する傾向を認め、BP・GH・MHにおいて有意な低下を認めた (図2) 。これらは、癌治療後の再発あるいは進展といった要因が考えられた。

現在肝癌の治療は、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。

一方で、肝がん合併肝硬変患者のQOLは、肝硬変患者のQOLと比較して経時的により低

下する傾向を認め、癌再発予防・進展抑制といった治療の今後一層の発展が必要とされると考えられた。

E．結論

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、肝硬変の病態が大きな寄与因子であることが示唆された。さらに経時的な肝硬変・肝がん患者合併肝硬変のQOLの評価では、肝がん合併肝硬変患者では経時的により低下する傾向を認めた。肝癌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あり、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。また、癌再発予防・進展抑制といった治療の今後一層の発展が必要とされると考えられた。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

1．論文発表

特記事項なし

2．学会発表

特記事項なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特記事項なし

2．実用新案登録

特記事項なし

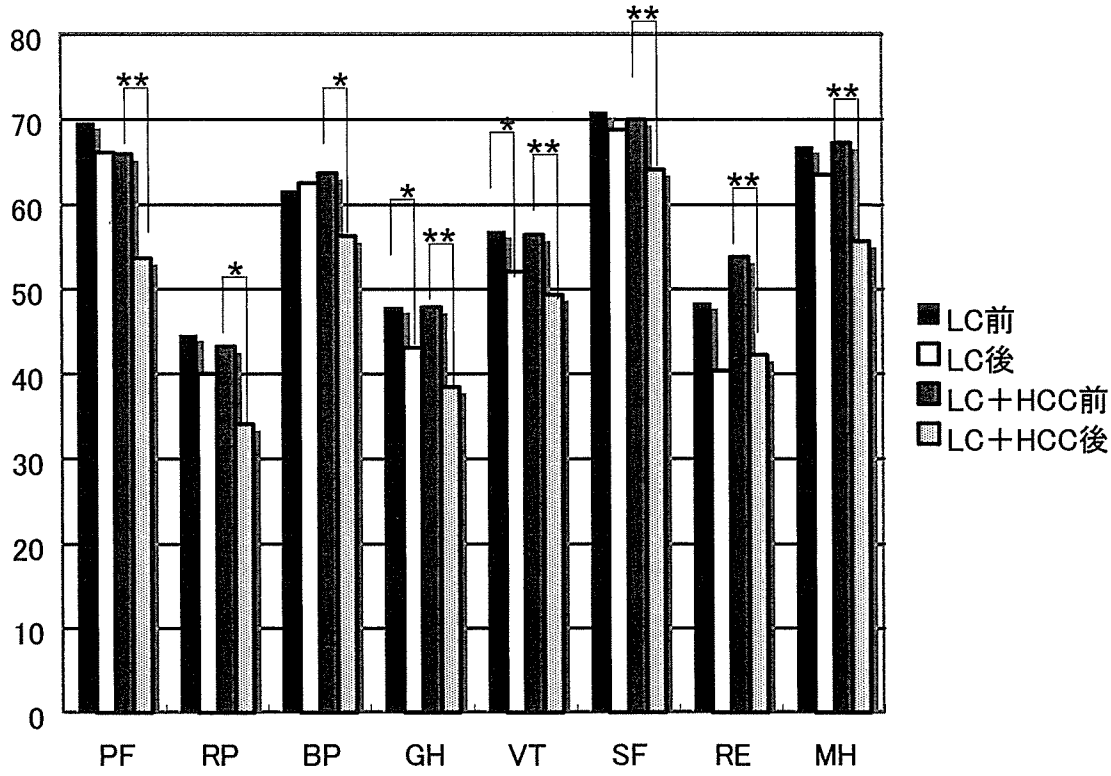
3.その他

特記事項なし

表1 肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者の状態

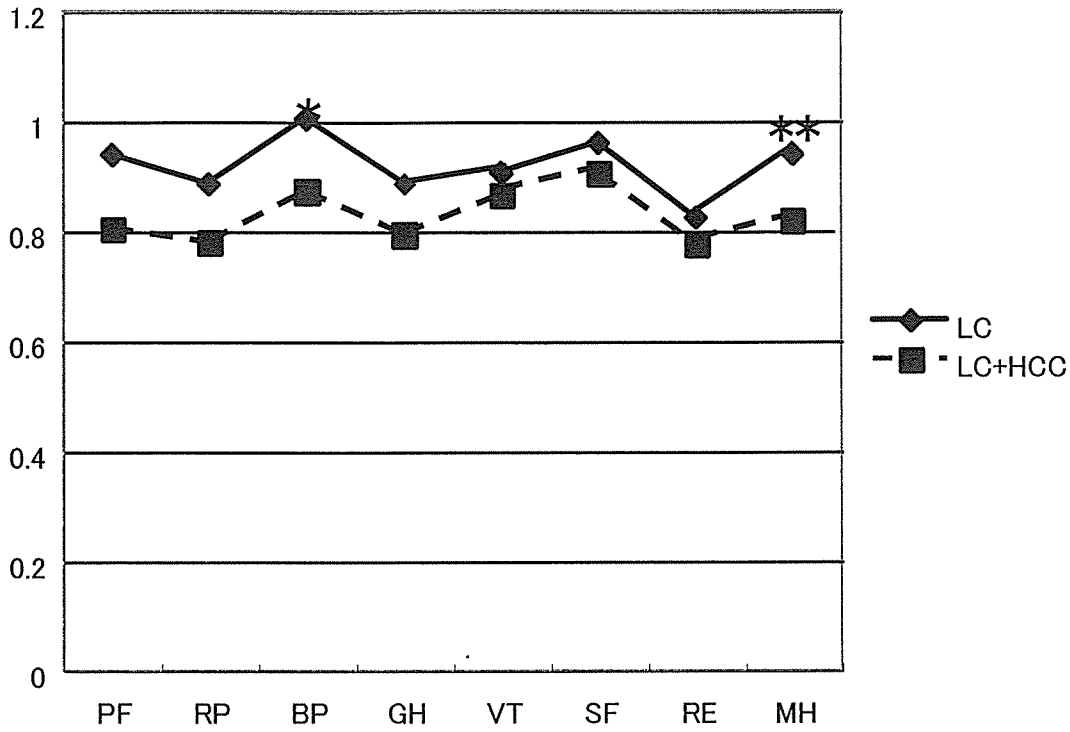
	肝硬変患者	肝硬変＋肝がん患者
人数	14	11
男/女	8/6	5/6
年齢	66.8±5.5 → 67.6±5.3	69.7±4.7 → 70.6±4.5
病因(C/B/その他)	11/2/1	10/1/0
Child-Pugh分類(A/B/C)	6/7/1 → 4/7/3	6/5/0 → 4/5/2
Albumin(g/dl)	3.3±0.3 → 3.1±0.3	3.4±0.3 → 3.1±0.3
T.Bil(mg/dl)	1.3±0.3 → 1.5±0.4	1.4±0.3 → 1.7±0.4
PT(%)	76.9±6.5 → 71.6±6.0	79.7±7.7 → 70.8±8.3
肝癌進行度 (Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)		4/5/2/0 →3/5/2/1

図1 肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者の SF-36 Scoreの経過比較



＊ P<0.05　＊＊ P<0.01

図2 肝硬変患者ならびに肝がん合併肝硬変患者の
SF-36 Scoreの変化率比較



＊ P<0.05　＊＊ P<0.01

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

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—

分担研究者：藤原　研司　横浜労災病院・院長

研究要旨：C 型肝硬変における IFN 治療の安全性を，栄養状態の観点から再評価することを目的として，間接熱量計を用いて IFN 治療中の熱量代謝を評価し，さらに血液検査などによる栄養アセスメントを行い，患者の肝予備能と治療中の栄養状態の変動との関連を検討した。IFN 治療を実施している C 型代償性肝硬変患者を対象とした。今年度は 2 例で検討を行った。いずれも，IFN 開始前に比べ，INF-β の投与を開始後一週間に非蛋白呼吸商（RQ）が上昇する傾向が見られた。肝硬変患者に対する INF-β を用いた抗ウイルス療法は，短期的には栄養状態を悪化させないで実施することが可能である。しかし，RQ 値が上昇した意義に関して，今後の更なる検討が必要であり，現在，適応症例を増加させて解析を進めている。

＜研究協力者＞
中村　有香　埼玉医科大学・消肝内科・助手
中山　伸朗　埼玉医科大学・消肝内科・講師
浜岡　和宏　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
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

A. 研究目的

C 型代償性肝硬変に対するインターフェロン（IFN）-βを用いた抗ウイルス療法が保険認可された。肝癌根治後の IFN 治療で更なる QOL の向上も期待できる。しかし，慢性肝炎の場合とは異なり，IFN 治療によって患者の栄養状態が悪化し，肝不全の増悪を来たすリスクが懸念される。そこで，我々は C 型肝硬変患者における IFN 治療の安全性を栄養状態から評価することを目的として，間接熱量計を用いて熱量代謝を測定し，栄養状態の推移を検討する。

B. 研究方法

入院して IFN-βの投与を開始する C 型代償性肝硬変患者を対象とし，IFN-βは初日に 3 MU を，2～7 日には 6 MU を朝食後に点滴静注を行った。この間，全ての食事摂取内容を記録し，栄養士がその熱量，栄養素内訳を概算した。また，投与開始日，開始後 3，5，7 日目に，午前 7~8 時の空腹時に臥位で 30 分以上安静保持後に呼吸代謝測定装置 VO2000 を用いて酸素摂取量，二酸化炭素排泄量を計測，24 時間蓄尿で計測した尿中窒素量と食事摂取窒素量を基に窒素平衡を算出した。

C. 研究結果

現在まで 2 例で検討を実施している。

症例 1：61 歳の女性。Child-Pugh grade A。連日，1,600 kcal，蛋白 70 g の食事を 100%と間食を摂取した（図 1 上段）。非蛋白呼吸商（RQ 値）は IFN 投与前が 0.75 であったが，投与 5 日目には 0.94，7 日目には 0.83 と上昇した（図 1 下段）。窒素平衡は投与前が 3.2 g/日，7 日目は 2.1 g/日であり，常に正の値が維持されていた。

症例 2：72 歳の女性。Child-Pugh grade A。1 日当りの摂取熱量は日毎にばらついたが（図 2 上段），RQ 値は投与前が 0.40 から投与開始 5 日目には 0.53，7 日目には 0.70 に上昇した（図 2 下段）。窒素平衡は投与前が 0.4 g/日，5 日目が 3.8 g/日であった。

D. 考察

C 型代償性肝硬変患者に対する IFN 治療は，β製剤を用いる限りは RQ 値や窒素平衡の低下をもたらさず，栄養状態の観点からは安全であることが示唆された。RQ 値は治療開始後にむしろ増加したが，その増加の意義を，QOL の評価も加えて，今後多くの症例で検討する必要がある。

E. 結論

C 型代償性肝硬変患者に対する IFN 治療（INF-β）は，短期的には RQ 値を低下させず，

栄養状態に及ぼす影響という観点からは，安全である可能性が示唆された。

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

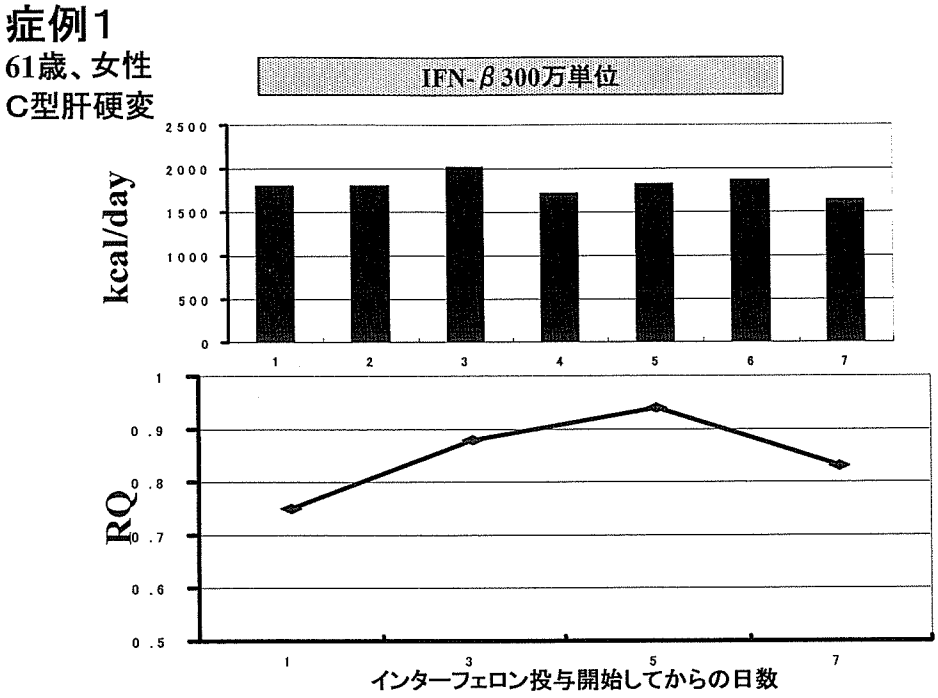


図1. 症例1の摂取カロリーとRQ値

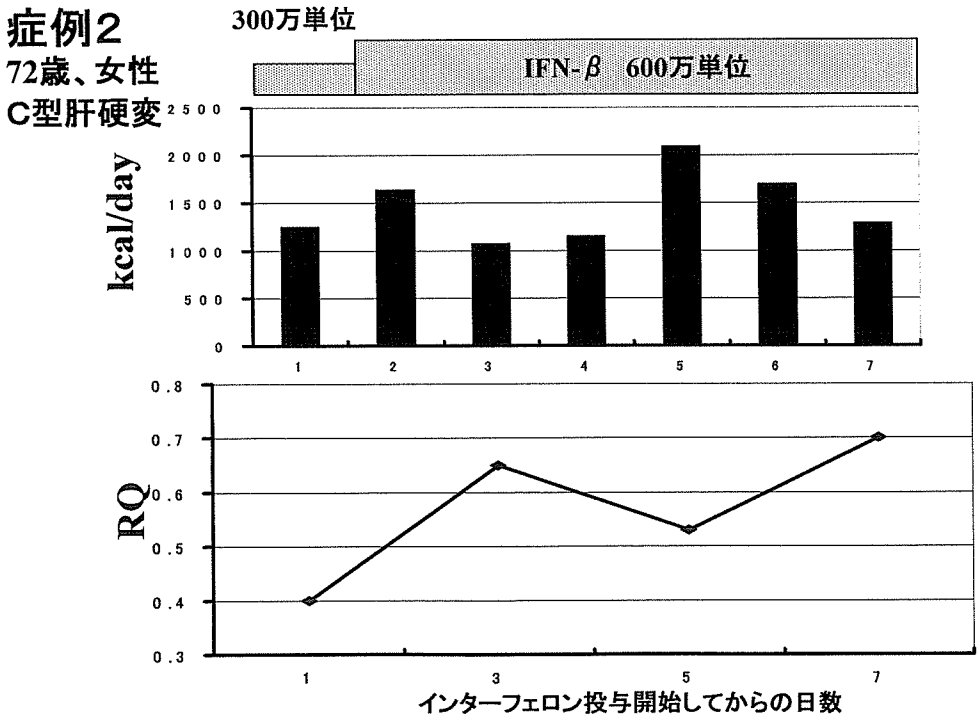


図2. 症例2の摂取カロリーとRQ値