

200728012A

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 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 藤原 研司

平成 20 (2008) 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 | 25 |
| 肝がん患者の QOL 向上に関する研究 | |
| 分担研究者 小俣 政男 | |
| Peginterferon α -2a と 5-fluorouracil 併用による肝細胞癌のアポトーシス誘導に関する研究 | |
| 分担研究者 工藤 正俊 | |
| 初回肝癌根治治療施行例の長期予後 | |
| 分担研究者 熊田 博光 | |
| 肝がん患者の QOL 向上に関する研究：STAI を用いた肝癌患者の不安に対する調査 | |
| 分担研究者 佐田 通夫 | |
| 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 | |
| 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とクリニカルパスの導入 | |
| 分担研究者 門田 守人 | |
| 肝細胞癌切除患者の QOL とその関連因子に関する研究 | |
| 分担研究者 兼松 隆之 | |
| 肝癌症例肝移植後 QOL 向上のための肝移植後 C 型肝炎再発に関する研究 | |
| 分担研究者 江川 裕人 | |
| Short Form-36(SF-36)を用いた肝硬変・肝がん合併肝硬変患者における Quality of Life (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、C型肝炎ウイルス感染に起因する肝がん患者数が増加し、肝がん診療に費やされる医療資源は膨大なものとなっている。一方、各医療施設の年間の症例数は治療法別にマスコミを通じて一般に公開され、患者はそれらの情報を元に医療機関を選択する時代であり、さらに医療サービスに対して快適さや高い満足度が求められるようになってきた。

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立場から評価する目的で本研究班を立ち上げ、分担研究者の10施設に於いて平成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。そして、米国での検討を基に、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で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。このことから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と併用することを目的に、21の質問項目から構成され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に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をおいたが、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。本年は治療後6ヶ月までの観察の結果を中心に報告する。Prospective studyはさらに長期の観察を行うために平成20年の末日まで継続する予定である。

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

平成20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 19 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。昨年度から更に長期に亘る QOL の評価を目的とした調査を開始した。（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）本年度は治療後 6 ヶ月までの QOL を計 128 例で検討した。肝がん治療後 3 ヶ月で肝切除群における SF-36 の RP, RE スコアは低下し、RFA 群との間に有意差を認めたと、治療後 6 ヶ月には改善した。新規質問票の治療時の痛み（Q19）スコアは、RFA 群において肝切除群より 6 ヶ月後に有意に低値であったが、治療後の皮膚症状（Q20）スコアは、6 ヶ月後で、有意に高値となった。（考察と結語）治療後 6 ヶ月までに観察期間を延長しても、治療時の痛みを制御できれば、RFA 治療後の患者の QOL は他の治療法に比べて良好な可能性がある。根治性の高い肝移植や肝切除を受けた患者の QOL を正當に評価するため、長期観察により術後再発の患者 QOL に対する影響の検討が必要である。新規質問票は、SF-36 と共に用いることで、肝がん患者の QOL を適切に評価するの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 虎の門病院分院・院長
佐田通夫 久留米大学・医学部・消化器内
科部門・教授
國土典宏 東京大学大学院・医学系研究
科・臓器病態外科学・教授
門田守人 大阪大学副学長/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・内臓機能医
学・移植・消化器外科・教授
江川裕人 京都大学医学部附属病院 臓器
移植医療部、肝胆膵・移植外
科・准教授
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/岐阜大学
医学部附属病院 院長

<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・助教
持田 智 埼玉医科大学・消肝内科・教授

A. 研究背景と目的

我が国では肝がんによる死亡者数が平成14年にピークに達し、以後も年間34,000人を越えている。悪性新生物の部位別死亡数では気管、気管支および肺、胃について第3位を占めている。1950年代以降にC型肝炎ウイルス感染が蔓延し、これに起因する慢性肝疾患の患者数が増加の一途を辿っており、これらの患者では高率に肝がんが発生することが原因である。肝がんに対する治療としては、ラジオ波焼灼療法(RFA)などの局所療法、*interventional radiology (IVR)*、肝切除、肝移植などが実施されている。従来、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、ウイルス性慢性肝疾患に併発する肝がんでは、根治的な治療を行っても、多中心性発がんを繰り返すため、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であった。

そこで、肝がんの治療経験が豊富で、最先端の治療法を実施している全国10施設が協力して、QOLを考慮した全人的医療の観点から、各種治療法の有用性を評価する研究が平成14年度に開始された¹⁾。初年度は、平成10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、欧米での検討^{2,3)}を基に、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。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、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、有意に高値であることが判明した。これより、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を直接評価する目的で、肝がん患者専用の質問票を作成した⁴⁾。国内では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」⁵⁾、次いで胃がん化学療法の評価用に改訂版⁶⁾を発表している。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⁾。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。

分担研究者を対象に、肝がん患者のQOLを調査する際、SF-36と共に用いる質問票に必要な質問項目に関するアンケート調査を実施して、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。これらの Cronbach α 係数は 0.70 以上であり、その信頼性は十分であると考えられた。SF-36 および新規質問票のスコアは、非肝硬変群、肝硬変群の Child-Pugh 分類 A, B, C 群間で有意差が見られた。また、肝がん治療歴のある症例では肝切除、TAE、局所療法、化学療法の各治療法の間でスコアに差異が認められた⁴⁾。

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 を実施した⁸⁾。肝がん治療後 3 ヶ月で、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) スコアはすべての治療群で低下したが、GH (全体的健康感) は改善する傾向を示した。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、肝動脈塞栓術 (TAE) 群では新規質問票・D (経済的負担感) スコアが低下し、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 群で他の治療群に比して有意に低値であった。治療後の皮膚症状 (Q20) のスコアは、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⁸⁾。

平成 18 年度からは 3 ヶ年計画で、肝がん治療後の QOL をより長期間に亘って観察し、各種治療法の有用性を評価することを目的として、新たな prospective study を開始した。本報告書では、平成 20 年 1 月 31 日までの観察結果を報告する。

B. 方法

調査用紙は SF-36 日本語版⁹⁻¹¹⁾ (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うける患者、または過去一年間は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、肝切除、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。肝がんは超音波検査、CT、MRI などの画像検査および AFP、PIVKA-II など腫瘍マーカーを基に診断した。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、調査を継続した。2 回目以降の調査は、追加治療の有無に関わらず、3 ヶ月ごとに実施した。なお、平成 18 年度の調査から、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。尚、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。

各施設の倫理委員会に研究計画、調査票、承諾書等の書式一式を申請し、承認を得た後に調査を開始した。

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 15.0J for Windows を用いた。

C. 結果

(1) 調査対象の背景

調査要領の改定が平成 18 年 11 月に終了し、同年 12 月 1 日より調査が再開され、平成 20 年 1 月 31 日までの登録症例総数は 370 であった。各施設での症例の登録状況を肝がんの治療法別に示す (表 2)。平成 19 年 12 月 31 日で新規の症例登録は終了して、それ以降は治療後のアンケート調査を継続している。治療前と治療後 3 ヶ月、6 ヶ月までの調査が完了した症例は 128 例 (男 70 例、女 21 例: 66.7±8.2 歳 [平均±SD], 44~90 歳) であった。その概要を表 3 に示す。慢性肝疾患の成因は B 型 17 例、C 型 51 例、B 型、C 型の重複感染 2 例 (表 2 ではその他に分類)、アルコール性 3 例、不明 53 例で、ウイルス性慢性肝疾患が多数を占めていた。肝がんの治療法別では、肝移植 14 例、肝切除 75 例、RFA 33 例、TAE、Chemolipiodolization などの IVR 治療 4 例であった。

(2) SF-36

SF-36-身体的健康度に分類される 4 つの下位尺度スコアを、それぞれ治療前、治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の順に治療法別に示す (図 1)。肝移植群は治療前に BP (体の痛み) 以外の下位尺度では、低値だが、治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の調査毎に改善の傾向が認められた。肝切除群は治療前には比較的高値だが、GH (全体的健康感) 以外の下位尺度で治療後 3 ヶ月に一旦低下し、6 ヶ月で再び上昇した。RFA 群は治療前から治療後 6 ヶ月までほぼ変動なく比較的高い値が保たれていた。RP (日常役割機能) では 3 ヶ月において、肝切除群に対して RFA 群は有意に高値であった。IVR 群は、BP の治療後 3 ヶ月におけるスコアは良好な値で示したが、それ以外では比較的低値で経過した。

SF-36-精神的健康度に分類される 4 つの下位尺度スコアも身体的健康度とほぼ同様な変化を示した (図 2)。肝移植群はすべての下位尺度で、治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の調査毎に改善する傾向を認めた。肝切除群は治療後には比較的高値だったが、MH (心の健康) 以外の下位尺度で治療後 3 ヶ月に一旦低下し、6 ヶ月で再び上昇した。RFA 群は治療前から治療後 6 ヶ月までほぼ変動なく比較的高い値が保たれていた。RE (日常役割機能) では 3 ヶ月において、肝切除群に比して RFA 群では有意に高値であった。

(3) 新規質問票

新規質問票の 4 つの下位尺度のスコアを、前述の SF-36 と同様に肝がん治療前、治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の順で示す (図 3)。肝移植群では、D 経済的負担感以外の下位尺度では 3 ヶ月、6 ヶ月の調査毎にスコアが上昇した。肝切除群と IVR 群では、治療前後で明らかなスコアの変動はなかった。一方 IVR 群の身体症状 A のスコアは、治療後 3 ヶ月で他の治療法に対して有意に高値となった。

新規質問票で、肝がん治療に関して、治療後に質問する項目 (追加質問項目) のスコアを治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の順で示すと、治療時の痛みの辛さを問う (Q19) のスコアは、

治療後3ヶ月と6ヶ月に、RFA群で肝切除群より有意に低値であった(図4)。治療後の皮膚症状が気になるかを問う(Q20)スコアは、3ヶ月で肝切除群に比してRFA群とIVR群で有意に高値であり、また、IVR群はRFA群に比してもさらに高値であった。このIVR群と肝切除群間で見られた差異は6ヶ月でも同様であった。

D. 考察

新規質問票をSF-36と共に用いて、肝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を平成18年度に再開した。平成16年度のprospective studyでは治療3ヶ月後までの短期間のQOLを検討する限りにおいては、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たが、今回はさらに長期のQOLを調査することを目的としている。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の設定に関して、討議を重ねてようやく同年11月に研究者間で合意に至り、調査要領がまとまった。そして翌月から再調査が開始され、今回19年度の解析には治療後6ヶ月までの成績で128症例の結果を解析することが可能となった。

まず、SF-36のデータを解析したところ、肝移植群ではBP(体の痛み)以外の下位尺度スコアが、治療前に比べて徐々に改善した。これはミラノクライテリアを満たす、比較的肝予備能が低い症例が移植治療の対象になっており、術後3ヶ月では既に肝予備能が術前の状態を上回っていることがQOLに反映されているものと考えられた。一方、肝切除群では、治療前に比して、治療3ヶ月後にRP(日常役割機能)、BP(体の痛み)、SF(社会生活機能)、RE(日常役割機能・精神)が低下し、特にRP(日常役割機能)スコアとRE(日常役割機能・精神)スコアはRFA群との間に有意差を認めた。しかし、6ヶ月後には肝切除群のこれらスコアが改善しており、RFA群との間の差

がなくなることも判明した。肝切除群では肉体的にも精神的にも日常生活における活動の面で一時的にQOLが低下することが示された。RFA群では、術後3ヶ月と6ヶ月の両時点において、全ての下位尺度スコアが術前との比較で低下していなかった。

新規質問票の下位尺度では、肝がん治療後3ヶ月に、IVR群のA(身体症状)のスコアが上昇し、他の治療群との間に有意差を認めた。新規質問票によってSF-36では評価されていなかったQOLの差異が示されたと考えられる。IVR群のA(身体症状)スコアが上昇した理由に関しては詳細な検討を要するが、SF-36に新規質問票を加えた多角的評価の有用性を示すものである。また、肝移植群のスコアは、D(経済的負担感)以外の下位尺度で術後に改善する傾向が認められたが、この傾向はSF-36の各下位尺度と同様であった。他方、肝移植群とRFA群とのスコアの差異はいずれの下位尺度でも明らかにならなかった。新規質問票で治療後から適応される質問項目では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り、治療後6ヶ月においても強く記憶されていることが示された。RFA施行中の痛みは合併症予知の手がかりとなるため、穿刺部の局所麻酔と鎮痛剤の全身投与以上の疼痛コントロールは難しいのが現状である。QOLの観点からは効果が不十分であり、鎮静剤以外の疼痛対策の開発が望まれる¹²⁾。また、Q20の「皮膚の症状」に関するスコアは、肝切除群がRFA群に比して、有意に高値で、さらに治療後3ヶ月の時点ではIVR群のスコアが肝切除群より有意に高値であった。これらの差異も、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。

平成18年から19年度の結果より、治療後6ヶ月までの観察では、治療時の痛みを制御できれば、RFA治療後の患者QOLは他の治療法に比べて良好である可能性が示された。しかし、根治性において局所療法に勝るとされている肝切除と肝移植の治療後

の QOL を正当に評価するためには¹³⁾, より長期の観察で術後再発の有無が患者 QOL に及ぼす影響を検討することが必要であろう。そのため現在進行中の prospective study を平成 20 年 12 月 31 日まで継続し, 長期にわたる QOL を評価することが次年度の主たる課題となる。

医療経済的な評価としては, 新規質問票の下位尺度 D (経済的負担感) と治療後の質問項目で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と思われる¹⁴⁾。次年度は費用効用分析の QALYs 算出に必要な効用値を算定するために¹⁵⁾, EuroQol と Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) を用いたアンケート調査を予定している。そして算定された効用値を用いて, 平成 14 年から 16 年度に行った retrospective study の結果を再評価し, 合わせて医療経済的な検討も行うことが課題である。

E. 結論

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 の平成 20 年 1 月までの結果を解析した。治療後 6 ヶ月までの観察では, 治療時の痛みを制御できれば, RFA 治療後の患者 QOL は他の治療法に比べて良好である可能性がある。根治性の高い肝移植や肝切除を施行した患者の QOL を正当に評価するためには, より長期間にわたった観察が必要であり, 特に術後再発が患者の QOL に及ぼす影響を評価する必要があると考えられた。また, 新規質問票は, SF-36 と共に用いることで, 肝がん患者の QOL を適切に評価するのに有用であることも明らかになった。

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) 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.
- 9) 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.
- 10) Fukuhara S, Ware J E, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. 1998; *J Clin Epidemiol*. 51: 1045-1053.
- 11) 福原 俊一, 鈴嶋 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.

- 12) 山内篤, 川本智章, 馬場葉子, 佐藤恵子. 肝細胞癌に対する LeVeen needle を用いた多段階ラジオ波焼灼療法 2007; 肝臓 48 Suppl.2: PageA458.
- 13) Kotoh K, Enjoji M, Arimura E, Morizono S, Kohjima M, Sakai H, Nakamuta M Scattered and rapid intrahepatic recurrences after radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 6828-32.
- 14) Gold et al (eds), *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* Oxford: Oxford University Press, 1996.
- 15) 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 18 年度報告書. 2007.
- 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 16 年度報告書. 2005.
- 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 15 年度報告書. 2004.
- 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 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.

表 1-1. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

二号用紙

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 1-2. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

二号用紙

(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せんか。

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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せんか。

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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せんでしたか。

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

16. 食餌の制限に悩まされたことはありませんか。

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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せんか。

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

表 1-3. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

二号用紙

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 1-4. 肝がん患者 QOL 評価用の新規質問票

二号用紙

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2. 各施設のprospective study 症例登録状況

| 登録症例計 370 例 | 肝切除 | 肝移植 | IVR | RFA | リザーバー動注 化学療法 | その他 | 不明 |
|-------------|-----|-----|-------|-----|-----------------|-----|----|
| 東大消化器内科 | | | 2 | 67 | | | 8 |
| 近畿消化器内科 | | | 6 | 23 | 1 | 1 | |
| 虎の門消化器科 | 11 | | 5 | 19 | | 1 | |
| 久留米第二内科 | | | (準備中) | | | | |
| 東大肝胆膵外科 | 101 | 23 | | | | | 1 |
| 阪大外科 | 20 | 2 | 1 | | 1 | | 1 |
| 長崎大外科 | 18 | 3 | 5 | | | | |
| 京大移植外科 | | 8 | | | | | |
| 岐阜第一内科 | | | 14 | 11 | | | |
| 埼玉消肝内科 | | | | 17 | | | |

表3. 平成19年度 prospective study 症例の概要
治療前と治療後3及び6ヶ月のアンケート

| | | | | | | | |
|-----|-------------------|-----|------|-----|-----|-----|--|
| 症例数 | 128例 | | | | | | |
| 年 令 | 66.7±8.2歳(44-90歳) | | | | | | |
| 性 別 | 男性 | 70例 | 女性 | 21例 | 不明 | 37例 | |
| 診 断 | B型肝炎 | 17例 | C型肝炎 | 51例 | | | |
| | アルコール性 | 3例 | その他 | 4例 | 不明 | 53例 | |
| 治 療 | 肝移植 | 14例 | 肝切除 | 75例 | | | |
| | RFA | 33例 | IVR | 4例 | その他 | 2例 | |

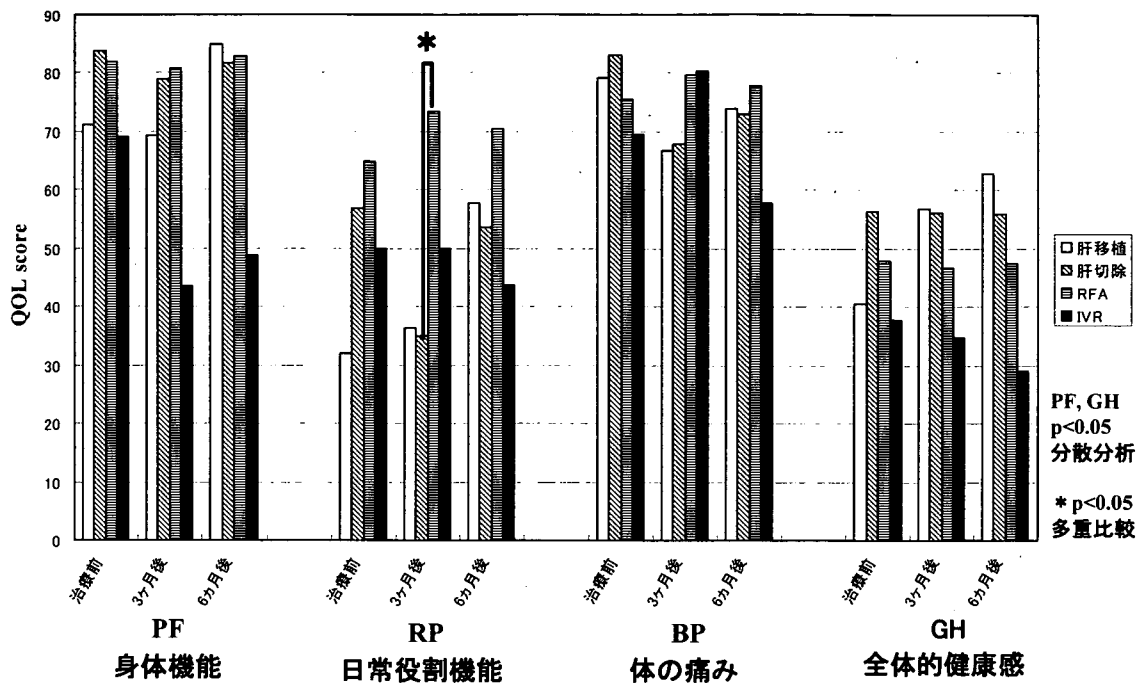


図1. 肝がん治療前後のSF-36-身体的健康度

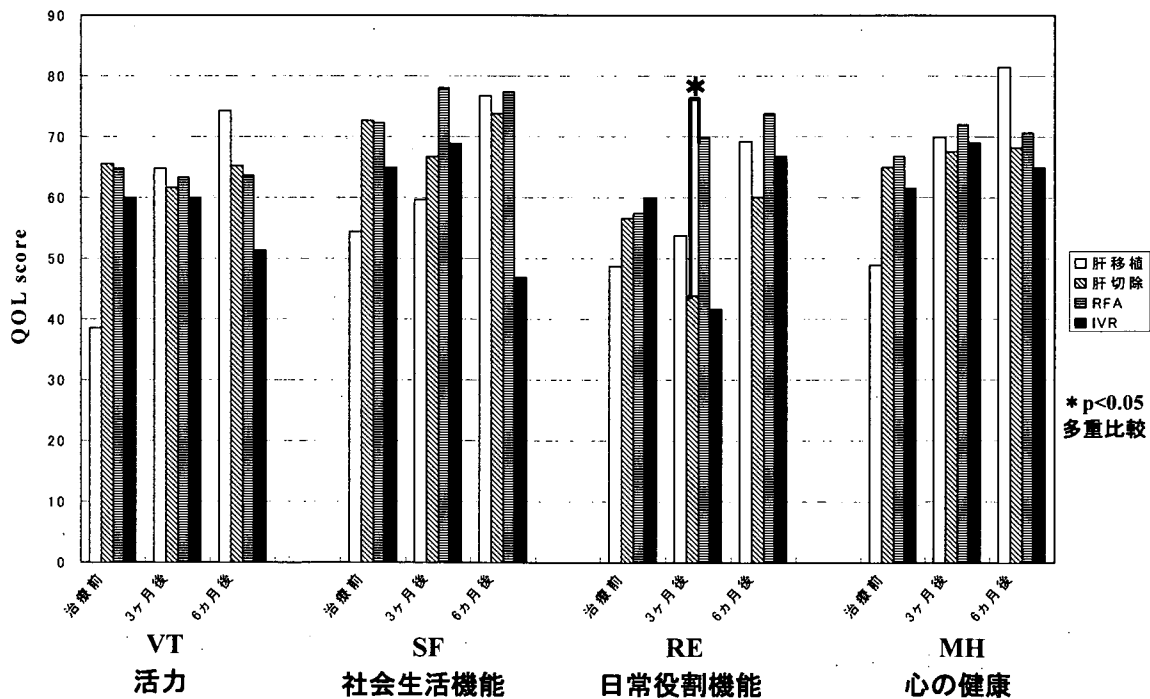


図2. 肝がん治療前後のSF-36-精神的健康度

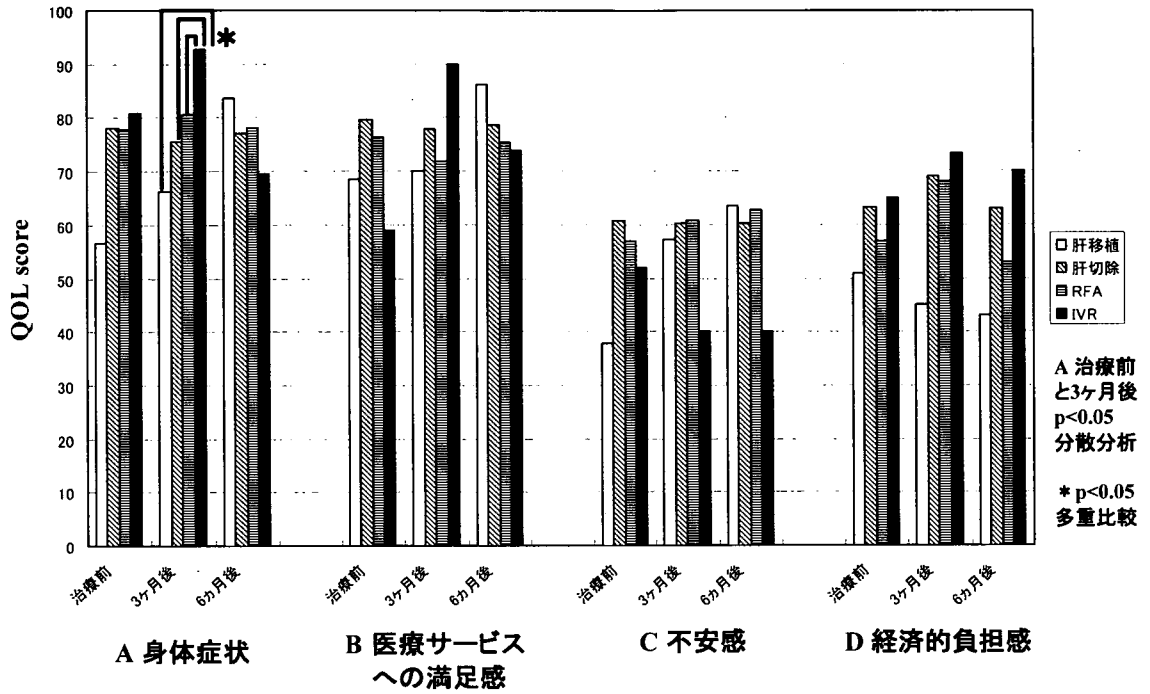


図3. 肝がん治療前後の新規質問票スコア

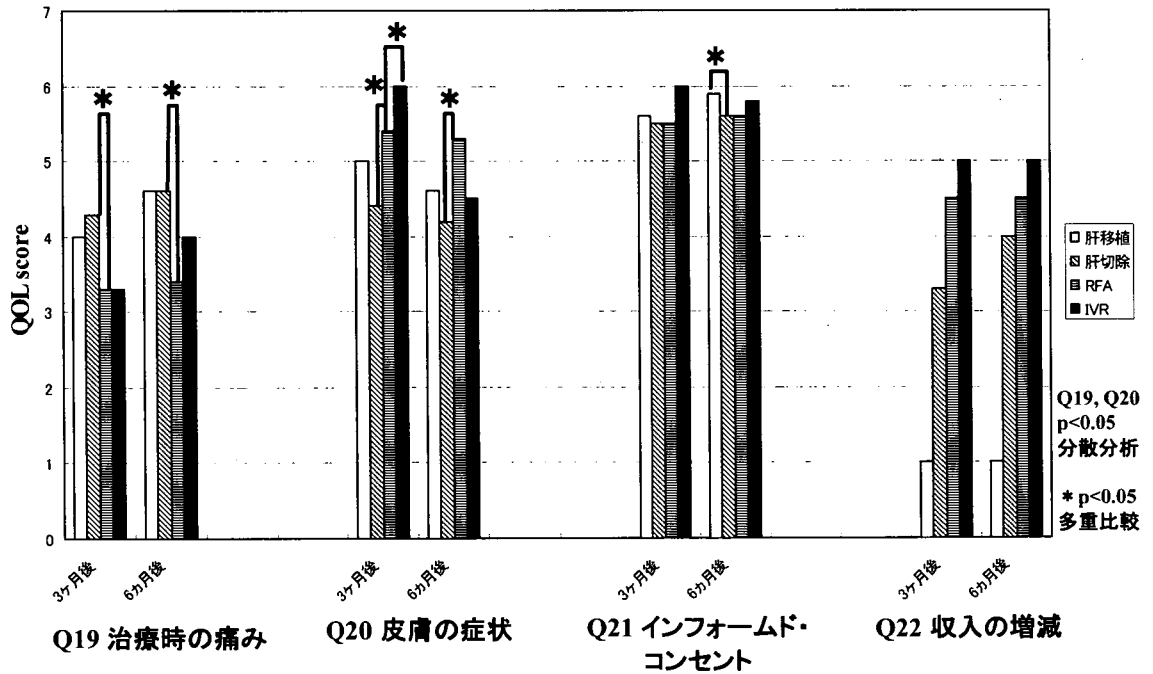


図4. 肝がん治療後の新規質問票追加質問スコア

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), 回目

| 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. 胆管囊胞腺癌 4. 混合型 5. 肝芽腫 6. 肉腫 7. その他 |
| 15 | 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 |
| 29 | ()点 |
| 30 | 肝以外の合併病変 食道静脈瘤 0. 不明 1. なし 2. あり |
| 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

肝癌患者の QOL 向上に関する研究

四号用紙

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 | 腹水 1 なし 2 軽度 3 中等度以上 コントロール 1 可 2 不能 |
| 8 | T-Bil | () mg/dl |
| 9 | Alb | () g/dl |
| 10 | ICG R15 | () % |
| 11 | PT 時間 | () 秒 |
| 12 | PT 活性値 | () % |
| 13 | 栄養 | 0 不明 1 良 2 可 3 不良 |
| 14 | | |
| 15 | 治療前 肝障害度 | 0. 不明 1. A 2. B 3. C |
| 16 | 治療前 Child | 0. 不明 1. Grade A 2. Grade B 3. Grade C |
| 17 | Pugh スコア | () (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(B ₀) 2. あり(B ₁ 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 | 分類 | 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 凝固滅菌療法 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