

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

肝がん患者の QOL 向上に関する研究

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:近年、非 B 非 C 肝癌患者が増加しており、特にその危険因子として肥満や糖尿病が注目されている。そこで我々は、QOL の観点から、内臓脂肪が非 B 非 C 肝癌患者に与える影響について検討した。1999 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までに、当院において RFA を用いて加療した初発の非 B 非 C 肝癌患者 84 例を対象とした。内臓脂肪の測定は、臍のスライスレベルでの CT 画像より、SlimVision™を用いて測定した。対象患者を内臓脂肪型肥満群(内臓脂肪面積 120cm² 以上)、正常内臓脂肪群の 2 群に分け、肝癌の累積再発率を Kaplan-Meier 法で推定し、Log-lank 法で検定した。内臓脂肪が肝癌再発に及ぼす影響については、Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量及び多変量解析を行い他の有意な因子で補正して検討した。累積再発率に関しては、内臓肥満群に多い傾向を認めたが、有意差は認めなかった($P = 0.24$ Log-lank 法)。多変量解析においては、血症板、AFP、内臓脂肪が、再発における独立した有意な危険因子として抽出された(いずれも $P < 0.05$)。非 B 非 C 肝癌患者において、内臓脂肪が再発を規定する有意な危険因子であることが示唆された。

<研究協力者>

建石 良介 東京大学消化器内科 助教
大木 隆正 東京大学消化器内科 大学院生

A. 研究目的

近年、非 B 非 C 肝癌患者が増加しており、特にその危険因子として肥満や糖尿病が注目されている。そこで我々は、QOL の観点から、内臓脂肪が非 B 非 C 肝癌患者に与える影響について検討した。

B. 研究方法

1999 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までに、当院において RFA を用いて加療した初発の非 B 非 C 肝癌患者 84 例を対象とした。内臓脂肪の測定は、臍のスライスレベルでの CT 画像より、SlimVision™を用いて測定した。対象患者を内臓脂肪型肥満群(内臓脂肪面積 120cm² 以上)、正常内臓脂肪群の 2 群に分け、肝癌の累積再発率を Kaplan-Meier 法で推定し、Log-lank 法で検定した。内臓脂肪が肝癌再発に及ぼす影響については、Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量及び多変量解析を行い他の有意な因子で補正して検討した。

C. 研究結果

累積再発率に関しては、内臓肥満群に多い傾向を認めたが、有意差は認めなかった($P = 0.24$ Log-lank 法)。多変量解析においては、血症板(HR 0.913 95%CI:0.858-0.972, $P = 0.043$)、AFP(HR 1.002 95%CI:1.001-1.002, $P = 0.004$)、内臓脂肪(HR 1.007 95%CI:1.000-1.013, $P = 0.037$)が、再発における独立した有意な危険因子として抽出された。

D. 考察

非 B 非 C 肝癌患者において、内臓脂肪が再発を規定する有意な危険因子であることが示唆された。しかしながら、症例数が 84 例と少ないため、今後の症例蓄積が課題である。また、前向きに減量が再発を抑止するのかどうか、今後検討すべき問題である。

E. 結論

非 B 非 C 肝癌患者において、内臓脂肪増加は、再発の独立した有意な危険因子であることが示された。内臓脂肪の増加は、HCC 再発の観点から考えると、QOL を損なう可能性があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Sato T, Masuzaki R, Yoshida H, Kanai F, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients Clinical Gastroenterology and Hepatology 2008;in press.

2008 年肝癌研究会で発表予定

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

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 近畿大学消化器内科学講座 教授

研究要旨：p53は癌抑制遺伝子として知られており、DNA損傷によって発現され、細胞周期停止やアポトーシスなどを引き起こす結果、癌増殖抑制へとつながるとされている。インターフェロンは抗ウイルス作用のみならず、抗腫瘍作用なども有していることが明らかにされている。シグナル伝達系に関してはさまざまな誘導遺伝子が報告されているが、特に抗腫瘍効果との関連性に関しては十分に解明されているとは言い難い。今回我々はin vivoにおいてPEG-IFN α -2aと5-FUによってp53を介するアポトーシスがどのように関与し、肝細胞癌増殖を抑制するのかについて検討を行った。方法はHepG2を移植したヌードマウスにPEG-IFNと5-FU併用、また各々単独投与を計6週間行い、治療効果を比較検討した。Control群と比較しPEG-IFN単独、5-FU単独群では、有意に腫瘍増殖抑制効果が認められた。またPEG-IFNと5-FU併用群では各々単独療法群と比較し、優位に腫瘍増殖抑制効果を認めた。この機序として、併用療法群において有意にp53AIP1(p53-regulated apoptosis inducing protein 1)の誘導が認められており、これによるアポトーシスにより腫瘍増殖抑制がもたらされたものと考えられた。

A. 研究目的

p53は癌抑制遺伝子として知られており、DNA損傷によって発現され、細胞周期停止やアポトーシスなどを引き起こす結果、癌増殖抑制へとつながるとされている。

インターフェロンは抗ウイルス作用のみならず、抗腫瘍作用なども有していることが明らかにされている。シグナル伝達系に関してはさまざまな誘導遺伝子が報告されているが、特に抗腫瘍効果との関連性に関しては十分に解明されているとは言い難い。

今回我々はin vivoにおいてPEG-IFN α -2aと5-FUによってp53を介するアポトーシスがどのように関与し、肝細胞癌増殖を抑制するのかについて検討を行った。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

生後5週の雄のヌードマウス（各々n=5）にHepG2を 10^6 個移植し、それから1週間後に薬剤投与開始した。PEG-IFN単独（PEG-IFN 1.5 μ g/kgを1回/週皮下投与）、5-FU単独（5-FU 10mg/kgを週5回i.p.）、PEG-IFN+5-FU併用（PEG-IFN 1.5 μ g/kgを1回/週皮下投与+5-FU 10mg/kgを週5回i.p.）投与を計6週間行い、HepG2移植後7週の時点で腫瘍増殖抑制効果について腫瘍径、アポトーシス数、p53蛋白及びmRNA、p53 serin46リン酸化、p53AIP1mRNAなどの項目で

比較検討を行った。

C. 研究結果

Control群と比較しPEG-IFN単独、5-FU単独群では、有意に腫瘍増殖抑制効果が認められた。またPEG-IFNと5-FU併用群では各々単独療法群と比較し、優位に腫瘍増殖抑制効果を認めた。TUNEL染色法によるアポトーシス数も同様に、Control群と比較しPEG-IFN単独、5-FU単独群では、有意にアポトーシスが誘導され、またPEG-IFNと5-FU併用群では各々単独療法群と比較し有意にアポトーシスが誘導された。P53蛋白、及びp53mRNAはPEG-IFN単独、及びPEG-IFNと5-FU併用群において、他群と比較し有意に誘導された。しかしp53serin46リン酸化、p53AIP1mRNAの有意な誘導は併用療法群でのみ認められた。

D. 考察

p53は癌抑制遺伝子として知られており、DNA損傷によって発現され、細胞周期停止やアポトーシスなどを引き起こす結果、癌増殖抑制へとつながるとされている。インターフェロンによりp53が誘導されることはすでに知られており、本研究においても同様であった。このp53が活性化される経路としてp53serin46のリン酸化によるAIP1誘導が考えられた。なんらかのDNA損傷がおこる

と、まずserin15やserin20のリン酸化がおきてp53は活性化され、p21のようなG1期停止遺伝子、またはp53R2のようなDNA修復遺伝子のプロモーターに結合して、それらの発現を誘導するとされる。しかしDNAが強力に損傷されると、G1期停止やDNA修復が困難となり、serin46のリン酸化がおこり、p53AIP1遺伝子のプロモーターへのaffinityがたかまりアポトーシスが誘導される。本研究においてもインターフェロンによりp53が誘導されたのち、5-FUによる比較的強力なDNA損傷をおこした結果、併用療法群でのみ、p53serin46リン酸化、p53AIP1mRNAが誘導され、アポトーシスを介した腫瘍増殖抑制効果が認められたものと考えられた。ただし5-FUによるDNA損傷の程度、機序に関して、詳細は不明であり、今後さらに検討が必要である。

3.その他
なし

E. 結論

Peginterferon α -2aと5-fluorouracil併用によるp53活性化を介したアポトーシスの誘導は肝細胞癌増殖抑制の主経路の1つであることが示唆された。このような基礎的研究を元に、今後は臨床の場においても、治療成績やQOLの向上を目指すことが重要である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

S Hagiwara, M Kudo, T Nakatani, Y Sakaguchi
M Nagashima, N Fukuta, M Kimura, S Hayakawa
and H Munakata. Combination therapy with
PEG-IFN- α and 5-FU inhibits HepG2 tumour cell
growth in nude mice by apoptosis of
p53. British Journal of Cancer 2007;97:1532-1537.

2. 学会発表 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 なし

2. 実用新案登録 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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

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
Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Takeyama Y, Kudo M	Endoscopic ultrasound-guided pancreatico-gastrostomy reconstruction.	Endoscopy	39	E1-E2	2007
Inoue T, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kawasaki T, Yasuda C, Maekawa K	Diagnosis of gallbladder diseases by contrast-enhanced phase-inversion harmonic ultrasonography.	Ultrasound Medical Biol	33	353-361	2007
Ichikawa T, Kudo M, Matsui S, Okada M, Miyabe Y, Kitano M	Endoscopic ultrasonography with three miniature probes of different frequency is an accurate diagnostic tool for endoscopic submucosal dissection.	Hepato-Gastroenterol	54	325-328	2007
Kim SR, Ikawa H, Ando K, Mita K, Fuki S, Imoto S, Shimizu K, Kanbara Y, Sugimoto K, Fuji M, Kudo M, Matsuoka T, Hayashi Y	Small hepatocellular carcinoma presenting with massive metastasis in the peritoneum, mimicking sarcomatous tumor.	Hepatol Res	37	885-889	2007
Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M	Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	37	166-171	2007

Kim S R, Imoto S, I kawa H, Ando K, Mit a K, Fuki S, Sakamo to M, Kanbara Y, Ma tsuoka T, Kudo M, h ayashi Y	Well- to moderately- differentiated HCC m anifesting hyperatte nuation on both CT d uring arteriography and arterial portogr aphy.	World J Gast roenterol	13	5775-5778	2007
Takahashi S, Kudo M , Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi T, Mina mi Y, Ueshima K, Fu kunaga T, Haji S	Outcomes of non-tran splant potentially c urative therapy for early-stage hepatoce llular carinoma in C hild-Pugh stage A ci rrhosis is comparabl e with liver transpl antation.	Digest Dis	25	303-309	2007
Kudo M, Okanoue T, Clinical Practice M annual of HCC Expert Panel	Management of heepat ocellular carinoma i n Japan: Consensus-b ased clinical practi ce manual proposed b y the Japan Society of Hepatology (JSH).	Oncology	72	S2-S15	2007
Fukunaga T, Kudo M, Tochio H, Okabe Y, Orino A	Natural course of sm all nodular lesions with intranodular pr eserved portal suppl y in cirrhotic liver	Oncology	72	S24-S29	2007
Miura N, Maruyama S , Oyama K, Horie Y, Kohono M, Noma E, Sakaguchi S, Nagash ima M, Kudo M, Kish imoto Y, Kawasaki H , Hasegwa J, Shiota G	Development of a nov el assay to quantify serum human telomer ase reverse transcri ptase messenger RNA and its significance as a tumor marker f or hepatocellular ca rcinoma.	Oncology	72	S45-S51	2007
Kim S R, Ando K, Mi ta K, Fuki S, Ikawa H, Kanbara Y, Imot o S, Matsuoka T, Ha yashi Y, Kudo M	Superiority of CT ar teriportal angiogra phy to contrast-enha nced CT and MRI in t he diagnosis of hepa tocellular carcinoma in nodules smaller than 2cm.	Oncology	72	S58-S66	2007

Kasugai H, Osaki Y, Oka H, Kudo M, Seki T, the Osaka Liver Cancer Study Group	Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients.	Oncology	72	S72-S75	2007
Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Inoue T, Fukunaga T, Maekawa K	What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography?	Oncology	72	S92-S97	2007
Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, Tatsumi C, Ueda T, Minami Y, Ueshima K, Haji S	Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy.	Oncology	72	S98-S103	2007
Minami Y, Kudo M, Chung H, Inoue T, Takahashi S, Hatanaka K, Ueda T, Hagiwara S, Kitai S, Ueshima K, Fukunaga T, Shiozaki H	Percutaneous radiofrequency ablation of sonographically unidentifiable liver tumors: Feasibility and usefulness of a novel guiding technique with an integrated system of computed tomography and sonographic images.	Oncology	72	S111-S116	2007
Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, Hatanaka K, Hagiwara S, Ishikawa E, Takahashi S, Kitai S, Inouet T, Minami Y, Ueshima K	Long-term interferon maintenance therapy improves survival in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation: a matched case-control study.	Oncology	72	S132-S138	2007
Inoue T, Kudo M, Minami Y, Chung H, Fukunaga T, Kawasaki T	Case of rapidly progressed sarcomatoid hepatocellular carcinoma in young female without risk factor.	Liver Int	27	1428-1430	2007

Hagiwara S, Kudo M, Nakatani T, Sakaguchi Y, Nagashima M, Fukuta N, Kimura M, Hayakawa S, Munakata H	Combination therapy with PEG-IFN-alpha and 5-FU inhibits Hep G2 tumor cell growth in nude mice by apoptosis of p53.	Brit J Cancer	97	1532-1537	2007
Kitano M, Sakamoto H, Matsui U, Ito Y, Maekawa K, Shrenck T V, Kudo M	A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS (with video).	Gastrointest Endoscopy	67	141-150	2008
Nakatani T, Honda E, Hayakawa S, Sato M, Satoh K, Kudo M, Munakata H	Effects of decorin on the expression of alpha-smooth muscle actin in a human myofibroblast cell line	Mol Cell Biochem			2008 (in press)
Sakamoto H, Kitano M, Kudo M, Maekawa K	Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas	Ultrasound Med Biol			2008 (in press)
Kim SR, Taniguchi M, Sasase N, Kim KI, Ninomiya T, Imoto S, Ando K, Mita K, Fuki S, Fukuda K, Kudo M, Sakamoto H, Inui K, Hayashi Y	Multicentric occurrence of HCC detected 3-4 years after AFP-L3 positivity.	Internal Med			2008 (in press)
Suetomi Y, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Shiomi M, Maekawa K	Evaluation of therapeutic response to gemcitabine in pancreatic cancer: value of contrast-enhanced harmonic imaging.	Hepato- Gastroenterol			2008 (in press)
Chung H, Kudo M, Takahashi S, Hagiwara S, Sakaguchi Y, Inoue T, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T, Matsunaga T	Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: JIS score, new Barcelona clinic liver cancer staging classification, and Tokyo score.	J Gastroenterol Hepatol			2008 (in press)
Ogawa C, Kudo M, Minami Y, Chung H, Kawasaki T	Tumor markers after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma	Hepato- Gastroenterol			2008 (in press)

Takahashi S, Chung H, Kudo M	Foreign body granulo ma mimicking disseminated tumor recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a subcapsular location.	Liver Int			2008 (in press)
Watanabe T, Kudo M, Chiba T, Wakatsuki Y	Molecular mechanisms of portal vein tolerance.	Hepatol Res			2008 (in press)
Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Nakatani T, Maekawa K, Mizuguchi N, Ito Y, Miki M, Matsui U, Shrenck T V	Preliminary study of contrast-enhanced harmonic endosonography with second generation contrast agents.	J Med Ultrasonics			2008 (in press)
Taniguchi M, Kim S R, Imoto S, Ikawa H, Ando K, Mita K, Fukui S, Sasase N, Matsuo T, Kudo M, Hayashi N	Long-term outcome of percutaneous ethanol injection therapy for minimum-sized hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol			2008 (in press)
Matsui S, Kudo M, Ichikawa T, Okada M, Miyabe Y	The clinical characteristics, endoscopic treatment and prognosis for patients presenting with duodenal varices.	Hepato-Gastroenterol			2008 (in press)
Eguchi S, Kanematsu T, Takayasu K, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Makuuchi M, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I	Comparison of outcomes between anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey.	Surgery			2008 (in press)
Hasegawa K, Kakuuchi M, Takayama T, Kudo N, Aii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kudo M, Kojiro M, Nakanuma Y, Takayasu K, Monden M, Matsuyama Y, Ikai I, the Liver Cancer Study Group of Japan	Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: prospective Japanese nationwide survey.	J Hepatol			2008 (in press)

Minami Y, Chung H, Kudo M, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Ueshima K, Shiozaki H	Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: value of virtual CT sonography with magnetic navigation.	AJR Am J Roentgenol			2008 (in press)
Sakamoto H, Kitano M, Dote K, Chickugo T, Takeyama Y, Kudo M	In situ carcinoma of pancreas diagnosed by EUS-FNA.	Endoscopy			2008 (in press)
Kitai S, Kudo M, Minami Y, Ueshima K, Chung H, Hagiwara S, Inoue T, Ishikawa E, Takahashi S, Asakuma Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T	A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: value of biomarker combined Japan Integrated Staging (bm-JIS) score.	Intervirolology			2008 (in press)
Kudo M, Zheng RQ, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kim SR, Kanematsu M, Ito K, Utsuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro M	Diagnostic imaging accuracy of liver cirrhosis compared to information from a resected specimen: a multicenter collaborative study.	Intervirolology			2008 (in press)
Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Ishikawa E, Inoue T, Hagiwara S, Minami Y, Chung H, Maekawa K	Non-invasive method for liver fibrosis using transient elastography (FibroScan), real-time tissue elastography and serum fibrotic markers.	Intervirolology			2008 (in press)
Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Ueda T, Tatsumi C, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Hagiwara S, Chung H, Ueshima K, Maekawa K	Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid.	Intervirolology			2008 (in press)

Sasase N, Kim SR, Taniguchi M, Imoto S, Mita K, Hotta H, Shouji I, EI-Shamy A, Kawada N, Kudo M, Hayashi Y	Usefulness of new immuno-radiometric assay of HCV core antigen to predict virological response during PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b.	Intervirolgy			2008 (in press)
Nagashima M, Kudo M, Chung H, Ishikawa E, Inoue T, Nakatani T, Dote K	ALT levels during pegylated interferon monotherapy may be caused by hepatic iron overload.	Intervirolgy			2008 (in press)
Kudo M, Zheng RQ, Chung H, Yonekura T, Yagi M, Nakashima O, Kojiro M	Long-term follow-up typical progressive focal nodular hyperplasia in size and number implicates its pathogenesis.	Am J Gastroenterol			2008 (in press)

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

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 虎の門病院分院 院長

研究要旨：根治目的で肝切除またはラジオ波凝固療法（RFA）を行った小型肝癌症例のうち、5年以上の経過観察期間のある155例について、初回再発・反復再発・生存率の実態をとらえ、QOLの観点から検討を行った。症例は全て3cm以下3個以内の肝細胞癌症例で、初回治療法として肝切除53例、RFA102例を施行し、初回治療法の選択がその後の臨床経過にどの程度の影響を及ぼすかを中心に検討した。RFA群は明らかに肝病変進行群が多かったため、ICG15が30%以下の例について比較すると、肝切除・RFA後の初回再発率は5年で63.6%、74.5%と、RFA群で高い傾向であった(P=0.71)。その後の反復再発に寄与する独立要因をPrentice-Williams-Petersonモデルで求めると、HBs抗原陽性、初回治療法（RFAのハザード比1.40）が影響した。しかし、最終的な生存率に寄与する要因は、血小板数・ICG15であり、初回治療法（ハザード比1.05、P=0.86）は生存予後には影響しなかった。初回治療法はその後の反復再発を1.4倍高める要因であったが、生存率には影響せず、治療法選択にあたっては、患者QOL・医療経済を含めた総合的な判断が必要である。

<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

ここでは、肝切除とRFA治療を行い、根治的な治療を行った小型肝癌について長期予後を解析し、「反復再発」の実態と、その後の生命予後について分析した。

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。

内科的なRFA治療は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。このため、初回再発率として、RFA治療を行った場合には初回再発率がわずかに高いことが指摘されている。しかし、RFA治療後の局所再発は、通常追加治療により容易にコントロールされることが多く、長期予後には影響しにくいことも報告されている。このため、RFA治療の際に時に見られる初回再発を重視した「初回再発率」よりも、その後の「反復再発事象」をその後の患者予後と関連付けて検討すべきであるとの考え方が見られる。

B. 研究方法

検討対象は、根治目的で治療を行った3cm以下3個以内の小型肝細胞癌814例のうち、1999年より2003年2月までに根治的肝切除またはRFA治療を行った155例の初発例とし、全例5年以上の観察期間が確保できる症例とした。

症例の年齢は中央値65歳(38~87歳)、男97例・女84例であった。HBs抗原陽性19例、HCV抗体陽性117例あった。肝機能では、ICG15分値の中央値26%（最小5%~最大78%）、血小板数の中央値9.9万（最小3.8万、最大25.6万）であった。

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。肝細胞癌の腫瘍径の中央値は18mm（最小6mm、最大30mm）、多発例は22mm(14.2%)であった。

これらの症例は、初回治療法が肝切除であった53例とRFAであった102例にわけ、初回治療法がその後の予後に及ぼす影響を検討した。検討は、患者背景の比較には、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定、Fisher 正確確率、発癌率・生存率曲線の作成はKaplan-Meier法、発癌率・生存率の比較はlog-rank testを行った。反復して起こる事象に寄与する背景因子の多変量解析には、比例ハザードモデル(Prentice-Williams-Petersonモデル)を使用した。

C. 研究結果

1)初回治療法別の背景因子の比較：初回治療法が肝切除であった53例とRFAであった102例の患者背景は、年齢の中央値がそれぞれ64歳、66歳($P=0.041$)で前者で有意に若年であったが、男女比に差はなかった。HBs抗原陽性例は前者で14例(26.4%)と高く、RFAの15例(14.6%)より高かった。肝機能で比較すると、肝切除例はICG15分値の中央値が18%であったのに対し、RFA例では30%と前者で有意に低かった($P=0.0001$)。さらに血小板数は前者が14.4万であったが、後者は8.7万と有意に低かった($P<0.0001$)。

腫瘍径はそれぞれ20mm、18mmで有意差はなく、腫瘍多発に関しても6例(11.3%)、15例(14.7%)と差はなかった。

2)初回治療後の初回再発率：

初回治療法別に累積粗初回再発率を求めた。肝切除群・RFA群での1年再発率は9.4%、17.8%、2年は30.6%、49.7%、3年は42.1%、67.4%、4年は51.8%、74.4%、5年は60.1%、78.6%で、肝切除群での局所再発率は有意に低かった(log-rankテスト、 $P=0.0020$)。

初回RFA治療群で有意に肝障害が進行した症例が多かったため、両群でICG15分値が30%未満の症例のみで初回再発率を比較した。肝切除群・RFA群での1年再発率は7.9%、15.7%、2年は28.9%、49.8%、3年は39.5%、73.3%、4年は55.3%、74.3%、5年は63.6%、74.3%で、RFA群での5年局所再発率は肝切除群より10%高いのみであった(log-rankテスト、 $P=0.071$)。

初回再発に寄与する独立要因を比例ハザードモデルで求めると、HBs抗原陽性(ハザード比0.52、 $P=0.029$)、初回治療法(RFAは1.76、 $P=0.016$)であった。

3)肝癌治療後の再発とQOLからみた治療の実態：

初回治療法別に、観察期間に何回の再発治療が行われたかを比較した。肝切除例では、再治療として肝切除5回、RFAを主とする局所治療54回、肝動脈化学塞栓療法(TACE)64回、他6回であった。一方、RFA治療例では、再治療として肝切除11回、局所治療105回、TACE180回、他38回であった。

QOLの観点を含め、両群での再発実態を比較した。両群での観察期間の中央値は肝切除群で5.7年、RFA群で4.9年で、前者にやや長かった。初発・再発を含めた観察期間内の肝癌治療回数は、一人当たりそれぞれ3.42回、4.27回で、RFA治療開始群に高い傾向であった。これを一人当たり年間治療回数で見ると、0.60回、0.87回であった。これを1999年～2003年の平均在院日数で計算すると、肝切除群での総入院日数は106.3日であったのに対し、RFA群では96.3日とわずかに少なかった。

4)反復再発事象を目的変数とする多変量解析：反復再発事象を対象とする解析のうち、j回目のイベントに対するリスク集合は(j-1)回目のイベントを起こした対象者に限るとする条件付モデル(Prentice-Williams-Petersonモデル、Total time model)で多変量解析を行った。

根治治療後の繰り返し再発に寄与する独立要因は、(1)初回治療法(RFAのハザード比1.40、 $P=0.0030$)、(2)HBsAg(ハザード比0.73、 $P=0.021$)、(3)年齢(65歳以上のハザード比0.81、 $P=0.031$)の3要因が挙げられた。初回治療法がRFAであると、その後の繰り返し再発の頻度が1.4倍になると計算されたが、初回再発リスク1.76より大きく低下した。

5)初回治療法別にみた生存率：初回治療法別に累積粗生存率を求めた。肝切除群・RFA群での1年生存率は98.1%、99.0%、2年は94.3%、95.1%、3年は90.5%、81.2%、4年は84.7%、71.0%、5年は78.7%、63.8%で、肝切除群で生存率が高い傾向であった(log-rankテスト、 $P=0.066$)。

生存率に寄与する独立要因を時間非依存性比例ハザードモデルで求めると、血小板数(10万以上のハザード比0.35、 $P=0.002$)、ICG15分値(31%以上のハザード比1.70、 $P=0.091$)で、これに初回治療法要因を強制投入してもRFAでのハザード比は1.05($P=0.86$)と、生存率に

は影響しなかった。

初回治療時の血小板数が生存予後に大きく影響するため、この比例ハザードモデル上で血小板数の平均値を代入して背景を標準化した仮想生存率曲線を作成した。これで初回治療法別に生存率を求めると、肝切除の5年生存率は75.5%、RFA群では73.5%で、5年生存率の差は2%のみであった。

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、その後の再発予後・生存予後に影響することが懸念されている。今回の研究では、小型肝癌小型初回肝切除を選択するかRFAを選択するかがその後の反復再発・QOLおよび生存予後にどれだけ影響するかについて検討した。

その結果、局所再発が若干存在することを反映し、初回再発率およびこれを通算した反復再発率の観点からは、RFA治療で開始した症例で、再発が多いことが明らかとなった。このことを受けて、総治療回数・年間治療回数はRFA治療群で多い傾向となったが、これに要する入院日数はやや少なかった。再発の回数は多いものの、入院に必要な日数が少ないことは、QOLおよび医療経済的には重要な事実と考えられた。

さらに、最終的な生存率の検討では、肝切除

群・RFA群は背景肝病変の差が大きく影響しており、この背景を補正すると、初回治療がいずれであっても同様の生存期間が得られることが判明した。このことは、初回発癌率・再発発癌に関しては、RFA治療群で高率であったが、「局所再発は追加治療でコントロールできる」ことを示唆しており、最終的な生存期間には影響しないことを意味した。すなわち、今後は、患者のライフスタイルや治療に対する嗜好も考慮したうえで、QOL・医療経済的な観点での治療選択も必要であると考えられた。

E. 結論

小型肝癌に対する治療選択は、患者個人のQOL、入院日数、医療経済を考慮したうえでなされるべきで、初回治療が肝切除かRFAかにより最終的な予後は影響されないと考えられた。

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(Dig Dis Sci)
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 熊田博光	肝発癌予防	林 紀夫 日比紀文 上西紀夫 下瀬川 徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2007	123-128
池田健次	抗ウイルス薬による再発予防	坪内博仁	新しい診断と治療のABC/肝癌	最新医学社	東京	2007	192-200
池田健次	肝細胞癌	菅野健太郎 上西紀夫 井廻道夫	消化器疾患最新の治療 2007-2008	南江堂	東京	2007	340-344
池田健次	肝癌の免学とハイリスク患者の設定 RFA後の治療効果判定 再発癌に対する治療法の選択	社団法人 日本肝臓学会	肝癌診療マニュアル	医学書院	東京	2007	11-13 103-105 118-120
池田健次	B型肝炎ウイルス	深川雅史 山田 明 秋澤忠男 鈴木正司	透析患者の検査値の読み方	日本メディカルセンター	東京	2007	310-311

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	B型肝炎診療の実態	内科	100(4)	647-652	2007
池田健次	IFN治療によりHCVRNAが消失した後の肝発癌について	肝臓	48(2)	43-47	2007
池田健次	C型慢性肝炎患者におけるIFNの肝細胞癌発生抑制効果	臨床消化器内科	22(7)	175-183	2007
池田健次	肝癌高リスク群に対するスクリーニング法	Pharma Medica	25(6)	13-17	2007
池田健次 熊田博光	肝病変とQOL	臨床看護	33(12)	1799-1803	2007

Ikeda K,	Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C	Hepatology Research	37(Suppl 2)	S287-S293	2007
----------	--	---------------------	-------------	-----------	------

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 久留米大学 内科学講座 消化器内科部門 教授

研究要旨：以前の分担研究にて、SF-36とSTAIに相関関係のあることを示した。これをふまえてQOL低下をきたす精神的な要因のひとつである不安を軽減することは、QOL向上に寄与する可能性があると考え、肝癌患者の不安に対して効率よくかつ有効なアプローチを行うための一助となる項目を検討した。正常人の状態不安と特性不安はそれぞれ 36.6 ± 8.98 、 38.8 ± 9.68 であるのに対し比較的不安の尺度の強い傾向にあった。進行肝癌の再治療患者のなかでは、自覚症状のある群、Child-Pugh grade C、福祉サービスを利用しておらずかつ65歳以下の介護可能な同居人のいない群が不安の尺度の強い傾向にあった。

共同研究者

黒木 淳一 久留米大学・内科学講座 消化器内科部門・特定助教
大牟田 朋子 久留米大学・肝がんセンター・看護師

A. 研究目的

肝癌患者に限らず担癌患者は何らかの不安を抱えていることが経験的に予想される。乳癌、前立腺癌、大腸癌などの過去の報告をみると、不安が強いと予想されるときとして、告知時、再発時、治療適応外となったときがあげられる。

2007年4月から2007年8月の間に久留米大学消化器内科に入院した進行肝癌を対象とした記述式患者アンケート調査より、治療効果判定のときや腹水、黄疸、肝性脳症といった肝硬変の症状が出現した際にも不安が生じていることがわかった。

また、以前の分担研究でSF-36の各下位尺度とSTAIの相関分析から、状態不安とPF、MH、VTは中等度の負の相関を示しており、特性不安とMHが中等度の負の相関を示しているという結果を導き出している。

今後肝癌患者の不安に対して、効率よくかつ有効なアプローチを行うための一助となる項目を検討する目的にて、対象者を下位項目ごとに分類し、STAIを用いて評価をした。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

対象は、2007年9月～2007年12月の期間中に久留米大学消化器内科に再入院した進行肝癌患者のうちアンケート調査の同意の得られた26名とした。

実施時期は入院時のインフォームドコンセント施行時に、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臨床心理テスト（STAI）の記載と個人情報を集計に利用することに対する同意をいただいた。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、病名告知の有無、入院回数、肝予備能、症状の有無、サポートの有無にて対象者を分類しSTAIの得点を比較した。

C. 研究結果

対象は、2007年9月～2007年12月の期間中に久留米大学消化器内科に再入院した進行肝癌患者のうちアンケート調査の同意の得られた26名であり、全体の81.5%(26/32名)であった。

患者背景は、男/女 18/8、平均年齢 64.2 ± 7.4 歳、HBs抗体陽性 2症例(7.7%)、HCV抗体陽性 24症例(92.3%)、HBs抗体陽性かつHCV抗体陽性 0症例(0%)、HBs抗体陰性かつHCV抗体陰性 0症例(0%)。治療対象疾患は、全例原発性肝癌であった。治療歴は、手術4症例(15.4%)、経皮的治療9症例(34.6%)、肝動脈塞栓術23症例(88.5%)であり、重複している症例も含まれる。stage別内訳は、I 0症例(0%)、II 2症例(7.7%)、III 18症例(69.2%)、IVA 2症例(7.7%)、IVB 4症例(15.4%)。Child-Pugh gradeによる分類では、grade A 6症例(23.1%)、grade B 17症例(65.4%)、

grade C 3症例(11.5%)。告知の有無別では、告知あり 23症例(88.5%)、告知なし 3症例(11.5%)。入院回数別では、2回目 21症例(80.8%)、3回以上 5症例(19.2%)。自覚症状の有無別では、症状あり 12症例(46.2%)、症状なし 14症例 (53.8%)。福祉サービスの利用もしくは65歳以下の介護可能な同居人の有無別では、サポートあり 19症例(73.1%)、サポートなし 7症例(26.9%)であった。

分類別の状態不安の結果は、告知 (有/無) 45.5±10.1/46.9±10.3、入院回数 (<3/≥3) 45.5±10.2/47.5±7.2、症状 (有/無) 48.3±8.0、Child-Pugh grade (A/B/C) 43.0±8.8/45.1±10.2/52.7±6.6、サポート (有/無) 44.5±10.2/52.0±8.4であった。

分類別の特性不安の結果は、告知 (有/無) 43.9±11.1/45.7±12.4、入院回数 (<3/≥3) 43.2±11.1/46.3±10.2、症状 (有/無) 46.4±7.3、Child-Pugh grade (A/B/C) 44.0±9.9/41.7±7.6/48.2±7.3、サポート (有/無) 43.3±8.9/48.4±10.0であった。

D. 考察

分類ごとの特性不安と状態不安のばらつきを見ると特性不安の偏りに比べ、状態不安の偏りが大きい項目として、自覚症状のある群、Child-Pugh grade C、福祉サービスを利用しておらずかつ65歳以下の介護可能な同居人のいない群があげられる。これらのことから、自覚症状出現の予防や自覚症状の改善が肝癌患者の不安を軽減していく可能性があることが示唆される。また、福祉サービスや家族からのサポートが不安の軽減に関与することも示唆され、患者の居住する場所での地域医療 (かかりつけ医や中規模病院など) との連携を充実させることも重要になってくると思われる。

また、中里らの報告した「横断比較による不安の生涯発達」から、正常人の状態不安と特性不安はそれぞれ36.6±8.98、38.8±9.68であることから、今回の調査対象となった肝癌患者集団は、比較的不安の尺度の強い傾向にあると考えられる。さらに肝癌患者の場合には、自覚症状のない状態で癌が発見され告知に至るケースもあり、病気の受容まで時間のかかる傾向にあると考えられる。受容までの時間が2週間以内の群とそれ以上の群ではその後の精神的な安定度に有意差があるとの報告もあり、肝癌患者の不安の軽減は重要な検討項目であると思われる。

E. 結論

進行肝癌の再治療を受ける患者群は、比較的不安の尺度の強い集団であった。また、症状の

ある群、Child-Pugh grade C、家族や社会的なサポートを受けていない群で不安が強い傾向にあった。

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
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
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 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 2007 年 11 月 1 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 214 例を対象として SF-36 を用いたアンケート調査を行い 60% 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 69 例で術後 6 ヶ月まで、25 例で 12 ヶ月まで、また移植症例では 12 例で術後 6 ヶ月まで、6 例で術後 9 ヶ月まで追跡調査しえた。肝切除・移植症例ともに、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、手術侵襲による QOL 障害は短期的であった。また肝切除・移植症例ともに術後早期から精神的健康度の改善は著しく、手術治療により十分な満足度が得られる事が確認された。

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 2007 年 11 月 1 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 214 例であり、肝切除:183 例、生体肝移植:31 例であった。アンケートの回答は全体で 128 例(59.8%)から得られ、肝切除:108/183(59.0%)、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、肝切除症例が、治療前:97 例、3 カ月後:103 例、6 カ月後:70 例、9 カ月後:42 例、12 カ月後:26 例、15 ヶ月後:16 例、18 カ月後:1 例であり、移植症例では、治療前:15 例、3 カ月後:19 例、6 カ月後:15 例、9 カ月後:7 例、12 カ月後:1 例、15 カ月後:1 例、18 カ月後:1 例という結果であった (図 2)。

1. 肝切除症例

肝切除症例において、術前・術後 6 ヶ月にわたり経時的な追跡調査が行えたのは 69 例であり、術後 12 ヶ月まで経時的な結果が得られた症例は 25 例であった。

6 ヶ月・12 ヶ月追跡調査症例における、各項目偏差得点の平均値変化を各々図 3・4 に示す。6 ヶ月追跡調査の結果では、体の痛みを除くすべての項目で、6 ヶ月後には術前の状