

200831004A

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 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原 研司

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I. はじめに	3
研究代表者 藤原 研司	
II. 全体研究報告	7
① 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	
② 肝がん患者を含む慢性肝疾患症例の効用値調査	
研究代表者 藤原 研司	
III. 分担研究報告	29
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Hepatocellular Carcinoma 18 (QLQ-HCC18) 日本版の開発	
研究分担者 小俣 政男	
① 肝癌患者の QOL に関する研究	
② 慢性肝疾患、肝癌患者に関する研究	
研究分担者 工藤 正俊	
小型肝がんの段階的進行と治療選択の評価	
分担研究者 熊田 博光	
進行肝がん患者の QOL 向上に関する研究	
研究分担者 佐田 通夫	
肝癌に対する手術治療後の QOL 変化 - QOL に影響を及ぼす因子の検証 -	
研究分担者 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	
研究分担者 門田 守人	
高齢者肝細胞癌患者に対する肝切除に関する研究	
研究分担者 兼松 隆之	
肝移植後 QOL 向上のための肝移植後 B 型肝炎に関する研究	
研究分担者 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	
研究分担者 森脇 久隆	
肝がん合併肝硬変患者における肝がん治療の栄養状態に及ぼす影響 — 間接熱量計を用いた検討 —	
研究代表者 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、肝がん診療に対する需要は膨大となっている。一方、国民医療費抑制政策のもとに患者中心の医療が求められているため、いかに患者の満足度の高い医療を効率的に行うかが緊急の課題となっている。

このような状況下で、平成14年度に全国10施設の協力のもと、各種肝がん治療法の有用性を生存率のみではなく、患者の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、平成15年度には肝がん患者専用QOL調査票の開発を課題とした。これを国際的に汎用され信頼性の高い健康関連QOL尺度の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。そして、この質問票の妥当性と信頼性を検証するため、848例（うち肝がん合併494例）の慢性肝疾患を対象として、pilot studyを施行した。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年度にはこの新規質問票を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2時点での調査となったが、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。本年度は治療後12ヶ月までの観察の結果を中心に報告する。

2回目の3年の研究期間は20年度で終了して一区切りとなるが、本研究の目的である患者の満足度を高め、適切な肝がん治療法を選択するための真の治療指針を確立するためには、さらに長期に亘るProspective studyが必要である。本研究を継続するため、今後も各方面からのご支援とご協力をお願いする次第である。

平成21年4月

「肝がん患者のQOL向上に関する研究」
研究代表者 藤原 研 司

II. 全体研究報告

<全体研究>

- ① 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
- ② 肝がん患者を含む慢性肝疾患症例の効用値調査

研究代表者 藤原 研司 横浜労災病院・院長

研究要旨：（目的）肝がんは根治的な治療後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。このため各治療法の有用性は、抗腫瘍効果だけではなく、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 年度に肝がん患者の QOL 評価用の新規質問票を作成した。平成 16 年度からはこれらを用いて治療後 3 ヶ月までの QOL を prospective に調査したが、平成 18 年度以降はより長期に亘る QOL 調査に着手し、平成 20 年度は 12 ヶ月後までの評価を実施した。また、医療経済分析に必要な効用値も検討した。（方法）計 22 項目の新規質問票と 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。さらに EuroQol と HUI3 を用いて慢性肝疾患症例を対象にして効用値を調査した。（結果）全観察期間を通じて QOL スコアが安定していたのは局所療法であり、治療後のスコアの改善は肝移植で著明であった。新規質問票で RFA 群の治療時の痛み (Q19) スコアは、12 ヶ月後でも肝切除群より有意に低値であったが、反対に治療後の皮膚症状 (Q20) スコアは、有意に高値であった。肝予備能 (Child-Pugh grade) 別の効用値は欧米とほぼ同様であった。（考察と結語）治療後 12 ヶ月までの観察では、治療時の痛みを制御できれば、RFA 治療後の患者の QOL は他の治療法に比べて良好な可能性がある。一方、術後の QOL 改善は肝移植において最も著明であり、経済的負担感が緩和されれば、長期的な QOL は高いものと推測された。また、Child-Pugh grade 別の効用値は今後の医療経済的検討に有用と思われた。

<研究分担者>

- 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

わ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33,000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炎が徐々に肝硬変へと移行し、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)を中心とした局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE)に代表される interventional radiology (IVR)、そして肝切除、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、これらを科学的根拠として「肝癌診療ガイドライン」¹⁾も作成された。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、平成14年以前は、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を開始した²⁾。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³⁾。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」⁴⁾、次いで胃がん化学療法の評価用に改訂版⁵⁾を発表している。また、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 な検討が多数報告されている⁶⁾。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。

治療前から回答可能な18の質問項目と、治療時の痛みや皮膚の症状を治療後に問う3項目からなる肝がん特異的尺度が(表1-1~1-3)完成した³⁾。これらの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³⁾。

新規質問票の有用性を評価するために、平成15年12月、分担研究者の10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実施した³⁾。新規質問票のうち肝がん治療後の3項目を除く18項目は、因子分析の結果、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³⁾。

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⁷⁾。その結果、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。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の評価に有用であると考えられた⁷⁾。

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⁸⁾。平成19年度には治療前から治療後6カ

月までの解析が可能であったが⁹⁾、本年度は治療後12ヵ月までの検討を行った。

一方、近年の肝がん患者数の増加により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おり、医療経済面から肝がん患者のQOLを検討することも重要である。その手がかりとして、医療経済的分析である費用効用分析に必要な効用値を算定する調査も平成20年度に施行した。

本報告書では、平成20年12月31日までに完了したprospective studyの成績と平成20年5月より7月に施行した効用値調査の結果を報告する。

B. 方法

① Prospective Study

調査用紙はSF-36日本語版¹⁰⁻¹²⁾(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(p26, 27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「身体症状」(質問番号:1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17)、「サービスに対する満足度」(質問番号:2, 3, 4, 15)、「不安感」(質問番号:13, 14, 18)、「経済的負担」(質問番号:5)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18年度から追加した上記の1項目より構成され、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。

② 効用値調査

平成20年度に肝がん症例だけではなく、慢性肝疾患の症例を対象にEuroQol(EQ-5D)、Health Utilities Index Mark3(HUI3)を用いた効用値調査を実施した。調査用紙はEQ-5D日本語版¹³⁾、HUI3日本語版¹³⁾、基礎データ(新三号用紙)、治療内容(四号用紙)の4種類から構成されている(p28を参照)。EQ-5DとHUI3の記入内容も事務局

局でスコア化し、肝予備能、肝がん治療歴の有無との関連を検討した。

(1) 選択基準

外来通院および入院中の慢性肝疾患の症例で、肝がん（肝細胞がん）については、現在有するもの、発症したが既に完治したもの、未発症のものなど、その有無や治療歴を問わずすべて対象とした。

(2) アンケート方法

調査期間は平成 20 年 5 月 12 日から 7 月 12 日の 2 ヶ月間とし、外来または入院中の病棟で、調査期間中に 1 症例について 1 度、ED-5Q および HUI3（それぞれ日本語版）を用いたアンケート調査を実施した。入院中の症例については、安静度を、外来の症例については通院頻度を新三号用紙に、また肝がんの治療歴を有する症例は、最終の肝がん治療に関する情報を四号用紙に記載することとした。治療前の症例は、肝がんのサイズやステージなどの情報に限り調査対象とした。

prospective study と効用値調査は共に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 Prospective Study

(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 19 年 12 月 31 日までの登録症例総数は最終的に 392 例となった。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、平成 20 年 12 月 31 日まで治療後のアンケート調査を継続した。治療前と治療後 3 ヶ月から 12 ヶ月まで全 5 回の調査のうち、途中、調査が欠落した症例も解析対象とした。登録症例の中には、治療後に第 1 回目のアンケートが行われた症例があり、それらを除くと治療前のアンケート実施例は、319 例（男 234 例、女 85 例：65.2±10.5 歳 [平均±SD]、22~90 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 69 例、C 型 184 例、アルコール性 13 例、不明 47 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 34 例、肝切除 158 例、RFA 98 例、TACE、Chemolipiodolization などの IVR 治療 29 例であった。

(2) SF-36

昨年度に行った 128 例限定の治療後 6 ヶ月までの検討では、日常役割機能の身体と精神の両方で、治療後 3 ヶ月の肝切除群と RFA 群の間においてのみ有意差が認められていたが、今回解析対象を 2 倍以上に増やしたことで、各群間に有意差を認める箇所が増加した。

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 ヶ月から 12 ヶ月の順に治療法別に示す（図 1）。それぞれの治療法で特徴的な変化を示した。肝移植群は治療前に各下位尺度のスコアは低値であるが、GH（全体的健康観）では治療後 3 ヶ月から、その他の下位尺度では治療後 3 ヶ月でやや低下して 6 ヶ月から改善し、調査毎に上昇を示した。肝切除群は治療前には比較的高値であるが、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 12 ヶ月までほぼ変動なく比較的高い値が保たれていた。GH（全体的健康感）では 9 ヶ月後より肝切除群に引き離される状態となった。RP（日常役割機能）では、術前から術後 6 ヶ月まで、肝切除群に対して RFA 群は有意に高値であった。

IVR 群は、治療後 3 ヶ月で一旦低下した後に回復したが、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 ヶ月から 12 ヶ月までの調査毎に改善を示した。肝切除群は治療後には比較的高値であったが、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 12 ヶ月までほぼ変動なく比較的高い値が保たれていた。特に RE (日常役割機能) では治療前と治療後 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。治療後 12 ヶ月ではいずれの下位尺度でも、肝移植、肝切除、RFA の 3 群間に差は認められなかった。

(3) 新規質問票

新規質問票でも、今回解析対象を昨年度の 2 倍以上に増やしたことで、肝移植群の治療前の身体症状と不安感のスコア、さらに経済的負担感のスコアは治療の前後を問わず、他の群に比較して有意に低スコアと判定された。

新規質問票の 4 つの下位尺度のスコアを、肝がん治療前、治療後 3 ヶ月から 12 ヶ月の順で示す。肝移植群では、経済的負担感以外の下位尺度では治療後の調査ごとにスコアが上昇した。術前、身体症状と不安感のスコアが肝移植群、肝切除群より有意に低値であったが、治療後には差がなくなった。RFA 群では、治療の前後で、いずれの下位尺度とも、良好なスコアが保たれていた。肝切除群の身体症状のスコアは、治療後 3 ヶ月で一旦低下したが、その後に回復した。一方 IVR 群では経済的負担感で良好なスコアが維持されていたのに対して、不安感のスコアが治療後 9 ヶ月で低下し、治療後 12 ヶ月では肝移植群に対して治療前と逆転して、有意に低値となった。肝移植群では、治療前、治療後の全調査時点で、経済的負担感が他の治療法より低値で特に 12 ヶ月後

では他の全ての群に対して有意差を認めた (図 3)。

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) においては、治療時の痛みの辛さを問う (Q19) のスコアが、治療 3 ヶ月後から 12 ヶ月後まで RFA 群で肝切除群より有意に低値だった。

治療後の皮膚症状が気になるかを問う (Q20) スコアは、6 ヶ月後に肝切除群より RFA 群で有意に高く、治療後 12 ヶ月の IVR 群では RFA 群、肝切除群より有意に高値となった (図 4)。

② 効用値調査

(1) 調査対象の背景

平成 20 年 5 月 12 日より調査が開始され、平成 20 年 7 月 12 日までの登録症例総数は 643 例 (男 417 例、女 222 例: 64.7 ± 11.6 歳 [平均 ± SD], 25-91 歳) であった。各施設での症例の登録状況 (表 4) と概要 (表 5) を示す。慢性肝疾患の成因は B 型 112 例、C 型 416 例、アルコール性 19 例、不明 30 例で、ウイルス性慢性肝疾患が多数を占めていた。

(2) ED-5Q と HUI3

まず肝予備能を示す Child-Pugh grade (C-P grade) 別の検討では、A, B, C と進行するにつれて ED-5Q と HUI3 スコアは共に低下した。米国の報告^{14, 15)}とほぼ同様の効用値となることが示された (図 5)。肝がん治療歴を有する症例群では、肝がんの発症していない症例群に対して有意に低値であった (図 6)。肝疾患の成因別では、自己免疫性肝炎群が B 型、C 型慢性肝炎群より有意に高く、また、有意ではないが、B 型に比較して C 型がやや低くなっていた (図 7)。入院安静度と外来通院頻度別の検討では各群間に明らかな差は認められなかった (図 8)。

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 を検討した結果、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。平成 18 年度からはさらに長期の QOL を調査することを目的としてアンケート調査を実施した。平成 19 年度の解析では治療後 6 ヶ月までの観察で、治療前、治療後 3 ヶ月、6 ヶ月の計 3 回のアンケートが漏れなく実施されている 128 症例だけを対象として解析を行ったが、今年度は治療後 12 ヶ月までの観察期間で、途中の調査が欠落した症例のアンケートも含めて解析対象とした。

まず、SF-36 のデータを解析したところ、肝移植群では他の治療法群、特に RFA 群に比較して治療前のスコアは、多くの下位尺度で低値であった。前年度の 128 例の解析よりもこれらの差がより明瞭となり、有意差を認めた。ところが、RP（日常役割機能・身体）と RE（同・精神）の両下位尺度で顕著であったが、治療後にこれらのスコアが、調査の度に改善し、治療後 12 ヶ月では RFA 群に劣るスコアの下位尺度は存在しなくなった。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、術前の各下位尺度のスコアは低値であるが、術後 3 ヶ月では既に肝予備能が術前の状態を上回って、治療後 12 ヶ月には RFA 群との間に身体的にも精神的にも QOL の差を認めなくなるものと考えられた。

一方、肝切除群では、治療前に比して、治療後 3 ヶ月に RP（日常役割機能・身体）、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、RFA 群との間に有意差を認めた。治療後 6 ヶ月にも肝切除群の RP スコアは、RFA 群より有意に低値であるが、その後も徐々に改善して、治療後 12 ヶ月には RFA 群との間の差がなくなった。さらに全体的健康感においては、有意差はないものの、肝移植と肝切除群で

スコアが上昇を続け、ほとんど一定値の RFA 群に勝る状況となることが判明した。RFA 群では、術後 3 ヶ月から 12 ヶ月の 4 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せず、ほぼ一定であった。

新規質問票の各下位尺度では、肝がん治療後 3 ヶ月において既に肝移植群のスコアが改善しており、調査毎にさらに上昇することが示され、SF-36 精神的健康度の下位尺度と同様の変化を示した。ところで、肝移植群の SF-36 及び新規質問票の各下位尺度のスコアが術後、著明に改善する反面、D 経済的負担感のスコアが一貫して低迷し、他の治療群に比して有意に低値であった。この背景として、現在、肝移植患者は障害者手帳の交付対象となっておらず、免疫抑制剤など術後の医療費負担の重さが反映されたアンケート結果と推測される。心臓や腎移植患者と同様に、肝移植患者も障害者の認定が早期に実現して経済的負担が軽減するよう望まれる。

IVR 群の SF-36・PF（身体機能）のスコアが治療後 9 ヶ月で他の治療法より有意に低下していたが、新規質問票の不安感のスコアも同様に下降し、治療後 12 ヶ月で肝移植群との間に有意差を認めた。この新規質問票・不安感のスコアには、肝予備能の低下や肝がんの再発、進展などの背景因子が影響しているものと思われるが、これについては個々の症例について詳細な検討を要する。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 12 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、疼痛に配慮した焼灼技術の研究も行われている¹⁶⁾。また、Q20 の「皮膚の症状」に関するスコアは、RFA 群が肝切除群に比して、有意に高値で、さらに治療後 12 ヶ月の時点では

IVR 群のスコアが他の 3 治療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 20 年度の結果より、治療後 12 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。一方、肝移植術後の患者 QOL は明らかな改善を示すことが判明した。治療後 1 年までの観察の限りでは、RFA は QOL を損なわない治療、そして肝移植は QOL を高める治療であると言えよう。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¹⁷⁾、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る。そのため prospective study を継続してより長期にわたる QOL を評価することが今後の課題となる。

医療経済的な評価の手がかりとして実施した効用値調査において、C-P grade 別の効用値は Younossi ら^{14, 15)}の米国の調査報告とほぼ同様の値となることが示された。また肝がんの治療歴を有する症例では、肝がん未発症の症例に対して有意に効用値が低いことも判明した。慢性肝疾患の成因別の検討で、自己免疫性が HBV と HCV に対して有意に高い効用値となったが、自己免疫性肝炎の症例では全例、肝予備能が良好であったことが原因と考えられた。最近、SF-36 の 6 項目より効用値を算定する SF-6D が開発されたが、この方式を用いれば prospective study のデータより効用値が算定可能であり、ED-5Q, HUI3 の結果と対比して検討することがこれからの課題である。

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 12

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。一方術後の QOL 改善は肝移植において著明であり、経済的負担感が緩和されれば、長期的な QOL は高いものと推測された。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、C-P grade 別に求められた効用値は、今後の費用効用分析などの医療経済的検討に有用と思われる。

F. 参考文献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン (2005 年版). 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 藤原研司. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「肝がん患者の QOL 向上に関する研究」平成 14 年度報告書. 2003.
- 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) 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.
- 5) 栗原 稔, 清水弘之, 坪井康次, 他. 胃癌術後補助化学療法の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.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 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18年度報告書. 2007.
- 9) 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19年度報告書. 2008.
- 10) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 1037-1044.
- 11) Fukuhara S, Ware J E, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 1045-1053.
- 12) 福原俊一, 鈴鴨よしみ, 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.
- 13) 池上直己, 下妻晃二郎, 福原俊一, 池田俊也編集. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 医学書院, 東京, 2001.
- 14) Younossi ZM, McCormick M, Boparai N, et al. Impact of chronic liver disease on patients' utilities. *Gastroenterology.* 1999; 116: A1292.
- 15) 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.
- 16) 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 肝臓 2007; 48 Suppl.2: PageA458.
- 17) 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.
- G. 研究発表**
- 1. 論文発表**
- 1) 藤原研司. QOLの実際. 肝胆膵 2008; 57: 1097-1099.
- 2) 中山伸朗, 持田 智, 藤原研司. 健康関連QOLの尺度 疾患特異的尺度 肝癌QOL調査票(厚労省班会議). 肝胆膵 2008; 57: 1155-1167.
- 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19年度報告書. 2008.
- 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18年度報告書. 2007.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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	2	3	4	5	6
いつも	ほとんどいつも	たびたび	ときどき	まれに	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
---	---	---	---	---	---

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
なくなつた。 | 2
四分の一になつた。 | 3
半分になつた。 | 4
四分の三になつた。 | 5
変わらない。 | 6
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 392	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	77			2
近畿消化器内科			5	20		1	2
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	107	27					1
阪大外科	24	2	1		1		3
長崎大外科	19	4	6				
京大移植外科		10					
岐阜第一内科			14	11			
埼玉消肝内科				17			

表3 平成20年度 prospective study 症例の概要
治療前アンケートが解析対象となった症例

症例数	319例		
年 令	65.2±10.5歳(22-90歳)		
性 別	男性	234例	女性 85例
診 断	B型肝炎	69例	C型肝炎 184例
	アルコール性	13例	その他 6例
			不明 47例
治 療	肝移植	34例	肝切除 158例
	RFA	98例	IVR 29例

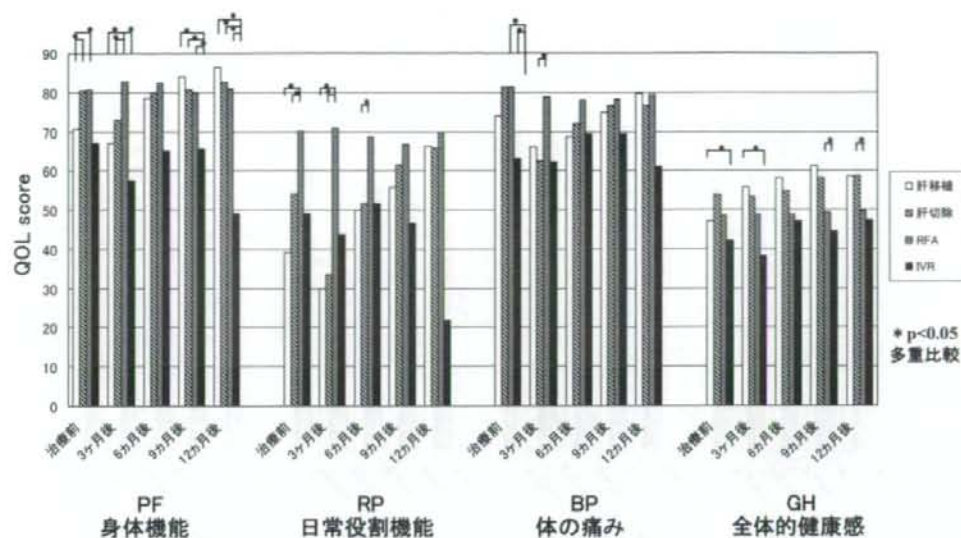


図1 肝がん治療前後のSF-36-身体的健康度

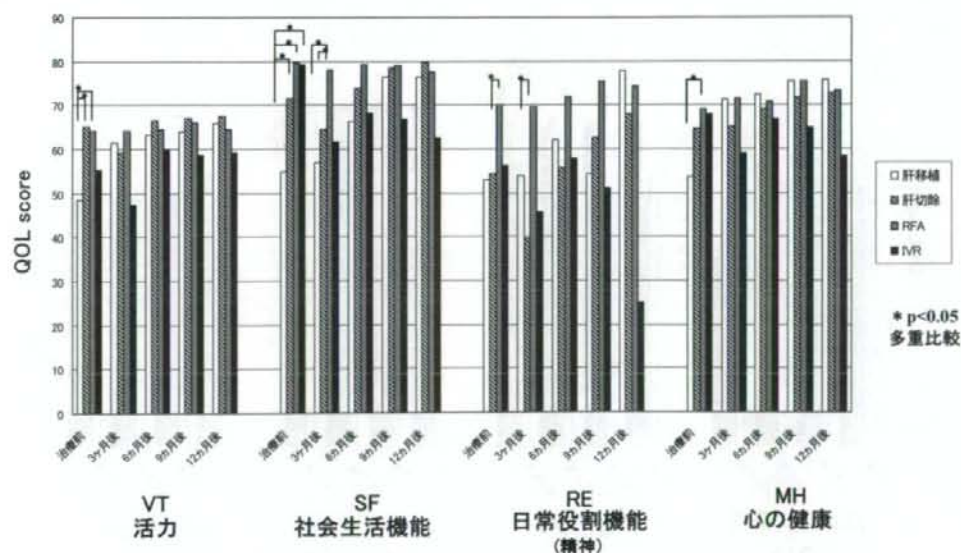


図2 肝がん治療前後のSF-36-精神的健康度

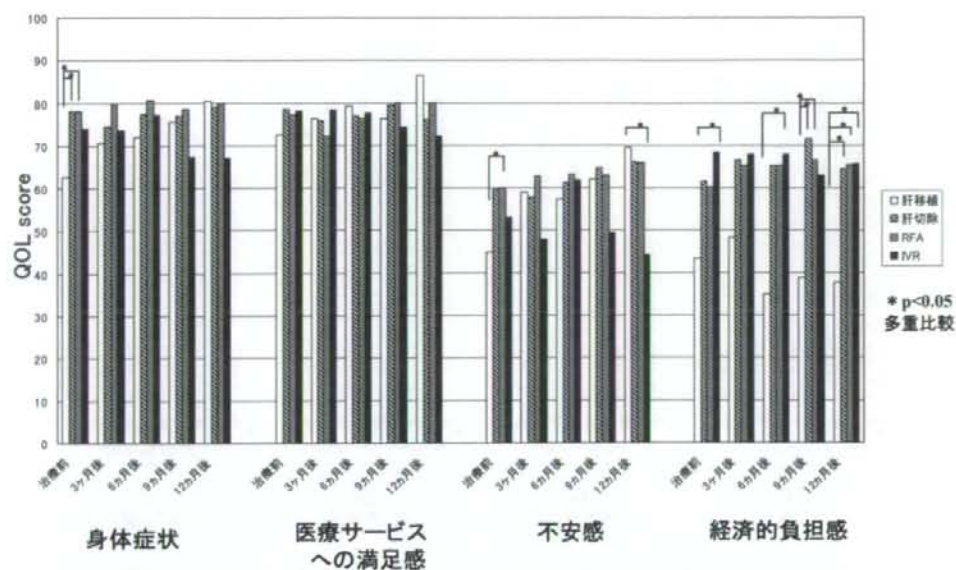


図3 肝がん治療前後の新規質問票スコア

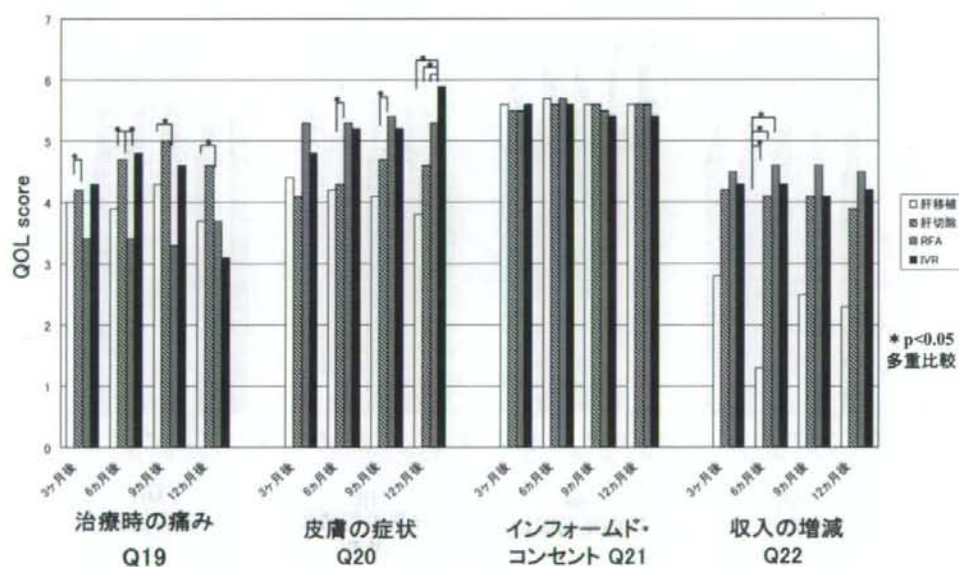


図4 治療後に追加される肝がん項目の新規質問票スコア