

200831004B

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 18～20 年度 総合研究報告書

研究代表者 藤原 研司

平成 21 (2009) 年 4 月

## 目 次

I. 総合研究報告書.....	3
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. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	13

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)  
平成 18~20 年度 総合研究報告書

「肝がん患者の QOL 向上に関する研究」

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 年度に肝がん患者の QOL 評価用の新規質問票を作成した。平成 16 年度に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。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顕著であり、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る。

<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 京都大学医学部付属病院・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  
学部付属病院・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・助手  
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」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。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。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」、次いで胃がん化学療法の評価用に改訂版を発表している。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 study による検討が多数報告されている。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。

まず、SF-36 以外に QOL 調査票に網羅すべき項目を、肝がんの治療を専門とする分担研究者にリストアップしてもらい、これらをまとめて新規質問票を作成することとした。分担研究者を対象に、肝がん患者の QOL を調査

する際に必要な質問項目に関するアンケート調査を実施したところ、SF-36 に追加すべき事項として計 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。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。

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。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 種類の低位尺度に分類された。これらの Cronbach  $\alpha$  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 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 の調査を行い、経過を追跡する prospective study を実施した。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。

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。平成 19 年度には治療前から治療後 6 ヶ月までの解析が可能であったが、本年度は治療後 12 ヶ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。

## B. 方法

### ① Prospective Study

調査用紙は SF-36 日本語版（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。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。

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、HUI3 日本語版、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。EQ-5D と HUI3 の記入内容も事務局でスコア化し、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を、



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。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。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は、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。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に関して、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。

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。

## 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。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、米国の報告とほぼ同様の効用値となることが示された。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。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。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。

## 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  
基準を満たす、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变化を示した。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。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 を正當に評価するためには、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. 分担研究

小俣研究分担員は、がん患者の臨床試験で最も広く使用されている健康関連 QOL 尺度である EORTC QLQ-C30 の肝細胞癌特異的モジュール EORTC QLQ-HCC18 日本版を開発した。日本版開発にあたり、EORTC から了承を得た上で、日本版(案)を作成した。表面妥当性の調査では、一部検討を要する項目もみられたが、EORTC および原著者との協議により、忠実な翻訳を優先し、内容を変更することなく、計量心理学的検討のための調査で使用することとした。その初回調査は、肝細胞がん患者 200 名に依頼し、192 名(96%)から有効回答を得た。また、再調査については、治療開始前の対象者を除いた 174 名に依頼し、139 名

(80%)から有効回答を得た。収束妥当性・弁別妥当性および内的整合性の検討では、倦怠感、栄養、発熱の尺度は尺度化成功率が 92~100%、Cronbach  $\alpha$  係数は 0.7 前後であった。その他 3 つの尺度の尺度化成功率は 20~70%、Cronbach  $\alpha$  係数は 0.31~0.50 であった。既知集団妥当性の検討では、Karnofsky Performance Status と Child-Pugh 分類でそれぞれ 2 群に分け比較したところ、ほとんどの尺度で重症な群ほど有意に QOL が低かった。FACT-Hep を用いた併存妥当性の検討では、概ね想定どおりの相関が認められた。再テスト信頼性は、各尺度の級内相関係数は概ね 0.7 前後であった。以上の検討で、EORTC QLQ-HCC18 日本版は、構成概念妥当性に関して一部更なる検討を要するが、概ね使用可能であることを示した。

工藤研究分担員は、C 型肝炎ウイルス関連肝細胞がんに対して RFA を施行し根治が得られた症例に対して、その後のインターフェロン少量長期維持療法がどの程度肝がん再発に対して抑制的に作用し、その結果生存期間の延長に寄与できるかどうかを検討した。1999 年 6 月から 2004 年 5 月までの間に腫瘍径 3cm 以下、腫瘍数 3 個以下を満たす初発の肝細胞がんに対して RFA を単独で治療し、根治を得られた患者の数は 105 名であった。そのうちインターフェロン治療に同意した 38 名の患者に対してインターフェロン  $\alpha$  300 万国際単位を週 2 回で投与した。残りの 67 名に対しては無治療または肝底護療法を行った。38 例のインターフェロン投与患者は全員治療が完遂できたが、ウイルスの持続陰性化が得られたのは 1 症例だけだった。累積他部位再発率は再発を重ねるにつれてコントロール群と比較し有意差をもって低下した。生存率は、コントロール群が 87%であるのに対して、インターフェロン投与群は 100%が生存中であり、再発を規定する危険因子に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った結果、インターフェロン投与が生存に寄与する因子として挙げられリスク比は 0.17 (95% C.I.)であった。結論として肝癌局所根治後のインターフェロ

ン少量長期維持療法は再発を有意に抑制し、その結果延命に寄与することを示した。

熊田研究分担員は、3cm以下3個以内の「早期肝がん」に対して、初回治療法として肝切除(N=138)またはRFA(N=236)を選択したことが長期予後に影響するか否かについて検討した。5年後の初回肝がん再発率は肝切除群53.7%、RFA群69.5%で、肝切除群で低かった。3.1cm以上または4個以上の「中期肝がん」に進行する率は、5年後には肝切除群で22.1%、RFA群で33.1%とやはり肝切除群で低かった。多変量解析で「中期肝がん」進行に寄与する独立要因を求めると、HBs抗原陽性(ハザード比2.44、 $P=0.012$ )、血小板数10万以下(ハザード比1.58、 $P=0.032$ )の2要因であり、初回治療要因は有意な要因とはならなかった。長期経過からみても、反復治療を前提とする肝がん治療において、QOLの点で優れたRFA治療を行っていくことの意義が認められるとの結論を示した。

佐田研究分担員は、QOLの測定から臨床応用を目指すとき、具体的な心理テストとして、STAIの実施が利用可能かどうかを検討した。①先端医療を求める患者群(大学受診群)と地域の病院で可能な範囲の医療を求めている群(市中病院群)との間で不安の程度に差がないかを検討し、ついで②両群における実施状況についても検討を加えた。基準とされている健康な一般人におけるSTAIの平均は、STAI(状態)36.6、STAI(特性)38.8であるが、各施設の結果は、大学受診群46.338/42.858、市中病院群43.662/39.996であり、ともに高い不安を示していた。有病者であり状態不安が高くなることは予想の範囲内であるが、特性不安が大学受診群で高い傾向にあった。STAIは、患者やその家族、さらにはコメディカルスタッフに対して理解が得られやすく実用的であり、今後、QOL向上に向けた具体的な対策に際しての評価を検証していく必要があるとの結論に達した。

國土研究員は、肝がんに対して肝切除を施行した患者の術前後のQOL変化を調査し、

QOLに影響を及ぼす背景因子について検討を行った。平成16年1月から19年11月の期間に、自科で肝切除を施行した肝がん症例でSF-36を用いたアンケート調査を行い、術前・術後3ヶ月・6ヶ月と経時的な結果が得られた74例を患者背景・腫瘍条件・手術関連因子により2群に分類し、各因子で両群の身体的・精神的健康度をサマリースコアとして求め群間差を解析した。開胸操作を行った群では術後3ヶ月時に身体的健康度、特に疼痛の項目で障害が見られたが、すべての因子で6ヵ月後の身体的健康度に有意差はなく、また精神的健康度は観察期間を通して差を認めず術前と比べ改善が得られた。肝がんに対する手術治療がQOLに及ぼす影響は短期的で、手術適応となり切除が可能な症例では術前状態、手術侵襲によらず良好な満足度が期待できることを示した。

門田研究分担員は、肝癌切除後の患者に対し、術後に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、QOLへの影響を従来法である肝臓食と比較検討した。また肝切除術へクリニカルパスを導入し、術後管理とQOL向上における有用性についても検討の対象とした。現在、データの解析中である。

兼松研究員は、肝切除は侵襲が大きく、高齢者では慎重な管理を要することから70歳以上の高齢肝切除症例の臨床病理学的因子およびQOLの変動を検討した。肝がん治療切除患者を70歳未満と以上に分類し、①過去10年間の147例(平均65.1歳)を対象に臨床病理学的特徴を、また②2007年4月以降の24名を対象に術前および術後3か月毎に1年までSF-36を用いてQOLの経時的変化を前向き研究にて夫々の比較検討を行った。①背景因子では70歳以上( $n=92$ )で70歳未満( $n=55$ )に比し糖尿病有病率が高く( $p=0.04$ )、HCV(+)が高率( $p=0.002$ )、ICGR15分値が高値(17.4vs13.1%、 $p=0.023$ )であった。術後因子では70歳以上で呼吸器合併症率が高い傾向にあるが( $p=0.053$ )、術後入院日数に差は認めなかった。②70歳未満( $n=9$ )では身体的、



精神的健康度は術後 3 か月で術前レベルまで回復した。一方、70 歳以上 (n=15) では身体的健康度の身体的日常役割機能 (RP) と身体的痛み (BP), 精神的健康度の社会生活機能 (SF) と精神的日常役割機能 (RE) の回復が遅延し、1 年後に術前レベルに復した。肝がん切除適応患者では手術や周術期因子に差はなく、高齢者というだけで適応を狭めることは無いと考えられた。しかし、高齢者では身体的・精神的健康度の回復が遅延することより、QOL を含む包括的な術前後の評価や管理を行うことが必要との結論に達した。

江川研究分担員は、平成 2 年 6 月から平成 19 年 12 月まで HBc 抗体陽性ドナーから臓器提供を受けた 172 例 (レシピエントの術前血液中 HBs 抗原陽性 52 例、陰性 120 例) を対象として、臨床経過、血液結果生化学検査及び肝生検にて評価を行い、HBs 抗原陽性化の現状と危険因子を検討した。① 予防策なしでは 100% に HBIG 予防投与導入後でも 24% に抗原陽性化を認めた。② 抗原陽性化の原因は、HBIG 投与中断、抑制剤増量、HBs 抗体エスケープ変異、誘因なしであった。③ 抗原陽性化に対し、核酸アナログ早期投与が有効であった。以上から、今後移植後の QOL を高めるためにはより有効な抗ウイルス治療法の開発が重要であると考えられた。

森脇研究分担員は、SF-36 を用いて肝硬変・肝がん合併肝硬変患者の QOL を経時的に評価した。肝硬変・肝がん合併肝硬変患者の QOL は、いずれも経時的に低下していた。肝硬変患者では GH, VT, RE, MH が、肝がん患者ではすべての下位尺度において有意に低下した。また、肝がん合併肝硬変の QOL は、肝硬変患者の QOL と比較してより低下していたが、有意差は認めなかった。肝硬変患者・肝がん合併肝硬変患者の QOL の経時変化には、Child-Pugh score 因子が関与することが示唆された。肝がん合併肝硬変患者の QOL は、Child-Pugh score の維持が重要な因子であり、治療法を選択する上で考慮すべき点であると考えられた。

藤原研究代表は、肝硬変症例における肝がん治療の安全性を、栄養状態の観点から評価することを目的として、間接熱量計を用いて肝がん治療前後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。肝がんに対して TACE 等の IVR または RFA を施行した肝硬変患者 11 例を対象として検討を行った。その結果、各検査値の治療前後の変化に関して、治療法別に検討しても一定の傾向は認められなかった。しかし、治療後に窒素平衡や呼吸商が軽度低下する症例があり、呼吸商と脂肪燃焼率の治療前後の変化量 (それぞれ  $\Delta RQ$  と  $\Delta \%FAT$ ) には負の相関が認められた。呼吸商に関しては、今後症例を増やし治療後の変化と患者背景を詳細に検討する必要がある。

## 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. *57<sup>th</sup> 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. *56<sup>th</sup> 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 惠生, 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 惠生, 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.



研究成果の刊行に関する一覧表

欧文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center.	Inter-virology	49	82-90	2006
Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H.	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	603-9	2006
Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Kumada H, Tanaka A, Harada H.	Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts.	J Hepatol.	44	1089-97	2006
Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Arase Y, Kumada H.	Origin of neovascular structure in an early stage of hepatocellular carcinoma: study of alpha-smooth muscle actin immunohistochemistry in serial thin sections of surgically resected cancer.	J Gastroenterol Hepatol.	21	183-90	2006
Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Miyakawa Y, Kumada H.	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	459-65	2006
Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis.	Cancer	106	636-47	2006
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 Gastro-intest Surg 2006	10	987-998	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Makuuchi M	Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts.	Liver Trans- plantation	12	1233-1236	2006
Shindoh J, Kokudo N, Satou S, Sugawara Y, Makuuchi M.	Volumetric analyses of venous variations in the left liver using 3D-CT venography.	Hepato- gastro- enterology	53	831-835	2006
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
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
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 Inter- national	19	720-5	2006
Kaneko J. Sugawara Y. Maruo Y. Sato H. Tamura S. Imamura H. Kokudo N. Makuuchi M.	Liver transplantation using donors with Gilbert syndrome.	Trans- plantation	82	282-5	2006
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 Gastro- enterology & Hepatology	21	1710-3	2006
Dulundu E. Sugawara Y. Kishi Y. Akamatsu N. Kokudo N. Makuuchi M.	Phrenic vein dissection in partial liver graft harvesting.	Hepato- Gastro- enterology	53	778-80	2006
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
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
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	2006



発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto M. Kokudo N. Imamura H. Akahane M. Makuuch M.	Demonstration of the common hepatic artery coursing in the lesser omentum by three-dimensional computed tomography.	Surgery	141	121-3	2006
Eguchi S, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Porte RJ, de Jong KP, Peeters PM, Gouw AS, Kanematsu T.	Outcome and Pattern of Recurrence after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Normal Liver Compared to Patients with a Diseased Liver.	Hepato- gastro- enterology	53	592-96	2006
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	525-532	2006
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	383-391	2006
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	159-167	2006
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 Inter- national	26	414-423	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Takatsuki M, Eguchi S, Kawashita Y, Kanematsu T.	Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation.	J Hepato-biliary Pancreat Surg	13	497-501	2006
Takatsuki M, Chiang YC, Lin TS, Wang CC, Concejero A, Lin CC, Huang TL, Cheng YF, Chen CL.	Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation.	Surgery	140	824-8	2006
Takatsuki M, Eguchi S, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, Tajima Y, Kanematsu T.	A secured technique for bile duct division during living donor right hepatectomy.	Liver Transpl	12	1435-6	2006
Takatsuki M, Miyamoto S, Kamohara Y, Kawashita Y, Tajima Y, Kanematsu T.	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
Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M, Yoshida H, Akamatsu M, Teratani T, Kawabe T, Omata M.	Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	22	197-203	2007
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	56	1020-1	2007
Eguchi S, Kawashita Y, Takatsuki M, Kanematsu T.	Application of vascular stapler in living donor liver transplantation.	Am J Surg	193	258-9	2007
Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S; The Virus Reduction Therapy Study Group.	Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load.	Hepatol Res.	37	701-10	2007
Kim S R, Imoto S, Ikawa H, Ando K, Mita K, Fuki S, Sakamoto M, Kanbara Y, Matsuoka T, Kudo M, Hayashi Y	Well- to moderately-differentiated HCC manifesting hyperattenuation on both CT during arteriography and arterial portography.	World J Gastroenterol	13	5775-5778	2007



発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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 HepG2 tumour cell growth in nude mice by apoptosis of p53.	British Journal of Cancer	97	1532-153	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 assesment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	37	166-171	2007
Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi T, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T, Haji S	Outcomes of non-transplant potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation.	Digest Dis	25	303-309	2007
Kudo M, Okanoue T, Clinical Practice Manual of HCC Expert Panel	Management of heepatocellular carinoma in Japan: Consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology(JSH).	Oncology	72	2-15	2007
Fukunaga T, Kudo M, Tochio H, Okabe Y, Orino A	Natural course of small nodular lesions with intranodular preserved portal supply in cirrhotic liver.	Oncology	72	24-29	2007
Kim S R, Ando K, Mita K, Fuki S, Ikawa H, Kanbara Y, Imoto S, Matsuoka T, Hayashi Y, Kudo M	Superiority of CT arterioportal angiography to contrast-enhanced CT and MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in nodules smaller than 2cm.	Oncology	72	58-66	2007
Miura N, Maruyama S, Oyama K, Horie Y, Kohono M, Noma E, Sakaguchi S, Nagashima M, Kudo M, Kishimoto Y, Kawasaki H, Hasegwa J, Shiota G	Development of a novel assay to quantify serum human telomerase reverse transcriptase messenger RNA and its significance as a tumor marker for hepatocellular carcinoma.	Oncology	72	45-51	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
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	72-75	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	92-97	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	98-103	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	111-116	2007
Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, Hatanaka K, Hagiwara S, Iahikawa E, Takahashi S, Kitai S, Inouoe 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	132-138	2007
Ikeda K	Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C	Hepatology Research	37 (Suppl 2)	287-293	2007
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M	Surgical management of hepatocellular carcinoma: Liver resection and liver transplantation.	Saudi Med J	28	1171-1179	2007
Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M	Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection.	Surgery	141	196-202	2007



発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Arai I, Nagano H, Kondo M, Yamamoto H, Hiraoka N, Sugita Y, Ota H, Yoshioka S, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Kato H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.	Overexpression of MT3-MMP in hepatocellular carcinoma correlates with capsular invasion.	Hepato-gastro-enterology	54	167-171	2007
Egawa H, Uemoto S, Takada Y, Ozawa K, Teramukai S, Haga H, Kasahara M, Ogawa K, Sato H, Ono M, Takai K, Fukushima M, Inaba K, Tanaka K.	Initial steroid bolus injection promotes vigorous CD8+ alloreactive responses toward early graft acceptance immediately after liver transplantation in humans.	Liver Transpl.	13	1262-71	2007
Wakahara T, Shiraki M, Murase K, Fukushima H, Matsuura K, Fukao A, Kinoshita S, Kaifuku N, Arakawa N, Tamura T, Iwasa J, Murakami N, Deguchi T, Moriwaki H.	Nutritional screening with Subjective Global Assessment predicts hospital stay in patients with digestive diseases.	Nutrition	23	634-639	2007
Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients.	Clin Gastro-enterol Hepatol.	8	459-64	2008
Ueda Y, Takada Y, Haga H, Nabeshima M, Marusawa H, Ito T, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S, Chiba T.	Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation	Trans-plantation	85	855-62	2008
Nakamura M, Nagano H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Kobayashi S, Wada H, Noda T, Dono K, Umeshita K, Monden M.	Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis.	Cancer	15	1765-71	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Eguchi S, Kanematsu T, Ariei S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Ikai I, Kudo M, Kojiro M, Makuuchi M, Monden M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Takayasu K; Liver Cancer Study Group of Japan.	Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey.	Surgery	143	469-75	2008
Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Tajima Y, Kanematsu T	Two-step biliary external stent removal after living donor liver transplantation.	Transpl Int	21	531-533	2008
Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Tajima Y, Kanematsu T	Evolution of living donor liver transplantation over 10 years: experience of a single center.	Surg Today	38	795-800	2008
Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan.	Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan.	Hepatol Res	38	646-57	2008
Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K.	Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis.	Hepatol Res	38	970-9	2008
Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	High serum des-gamma-carboxy prothrombin level predicts poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.	Cancer	115	571-580	2009