

9. Fujii, T., H. Taguchi, H. Katano, S. Mori, T. Nakamura, N. Nojiri, K. Nakajima, K. Tadokoro, T. Juji, and A. Iwamoto. 1999. Seroprevalence of human herpesvirus 8 in human immunodeficiency virus 1-positive and human immunodeficiency virus 1-negative populations in Japan. *J. Med. Virol.* 57:159-162.
10. Gojobori, T., K. Ishii, and M. Nei. 1982. Estimation of average number of nucleotide substitutions when the rate of substitution varies with nucleotide. *J. Mol. Evol.* 18:414-423.
11. Hadler, S. C., F. N. Judson, P. M. O'Malley, N. L. Altman, K. Penley, S. Buchbinder, C. A. Schable, P. J. Coleman, D. N. Ostrow, and D. P. Francis. 1991. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 163:454-459.
12. Kao, J. H. 2002. Clinical relevance of hepatitis B viral genotypes: a case of *deja vu*? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17:113-115.
13. Kao, J. H., P. J. Chen, M. Y. Lai, and D. S. Chen. 2000. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118:554-559.
14. Kobayashi, M., Y. Arase, K. Ikeda, A. Tsubota, Y. Suzuki, S. Saitoh, F. Suzuki, N. Akuta, T. Someya, M. Matsuda, J. Sato, K. Takagi, Y. Miyakawa, and H. Kumada. 2002. Viral genotypes and response to interferon in patients with acute prolonged hepatitis B virus infection of adulthood in Japan. *J. Med. Virol.* 68:522-528.
15. Koibuchi, T., A. Hitani, T. Nakamura, N. Nojiri, K. Nakajima, T. Jyuji, and A. Iwamoto. 2001. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J. Med. Virol.* 64:435-440.
16. Koike, K., Y. Kikuchi, M. Kato, J. Takamatsu, Y. Shintani, T. Tsutsumi, H. Fujie, H. Miyoshi, K. Moriya, and H. Yotsuyanagi. 2008. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol. Res.* 38:310-314.
17. Kurbanov, F., Y. Tanaka, K. Fujiwara, F. Sugauchi, D. Mbanya, L. Zekeng, N. Ndembu, C. Ngansop, L. Kaptue, T. Miura, E. Ido, M. Hayami, H. Ichimura, and M. Mizokami. 2005. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon. *J. Gen. Virol.* 86:2047-2056.
18. Lebovics, E., B. M. Dworkin, S. K. Heier, and W. S. Rosenthal. 1988. The hepatobiliary manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 83:1-7.
19. Lok, A. S. 1992. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig. Dis.* 10:46-52.
20. Lusida, M. I., V. E. Nugrahaputra, Soetjipto, R. Handajani, M. Nagano-Fujii, M. Sasayama, T. Utsumi, and H. Hotta. 2008. Novel subgenotypes of hepatitis B virus genotypes C and D in Papua, Indonesia. *J. Clin. Microbiol.* 46:2160-2166.
21. Mayerat, C., A. Mantegani, and P. C. Frei. 1999. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J. Viral Hepat.* 6:299-304.
22. Miyakawa, Y., and M. Mizokami. 2003. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 46:329-338.
23. Norder, H., B. Hammas, S. Lofdahl, A. M. Courouce, and L. O. Magnus. 1992. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J. Gen. Virol.* 73:1201-1208.
24. Noto, H., T. Terao, S. Ryou, Y. Hirose, T. Yoshida, H. Ookubo, H. Mito, and H. Yoshizawa. 2003. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18:943-949.
25. Ogawa, M., K. Hasegawa, T. Naritomi, N. Torii, and N. Hayashi. 2002. Clinical features and viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol. Res.* 23:167-177.
26. Okamoto, H., F. Tsuda, H. Sakugawa, R. I. Sastrosoewignjo, M. Imai, Y. Miyakawa, and M. Mayumi. 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J. Gen. Virol.* 69:2575-2583.
27. Orito, E., T. Ichida, H. Sakugawa, M. Sata, N. Horiike, K. Hino, K. Okita, T. Okanoue, S. Iino, E. Tanaka, K. Suzuki, H. Watanabe, S. Hige, and M. Mizokami. 2001. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34:590-594.
28. Orito, E., M. Mizokami, H. Sakugawa, K. Michitaka, K. Ishikawa, T. Ichida, T. Okanoue, H. Yotsuyanagi, S. Iino, et al. 2001. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology* 33:218-223.
29. Ozasa, A., Y. Tanaka, E. Orito, M. Sugiyama, J. H. Kang, S. Hige, T. Kuramitsu, K. Suzuki, E. Tanaka, S. Okada, H. Tokita, Y. Asahina, K. Inoue, S. Kakumu, T. Okanoue, Y. Murawaki, K. Hino, M. Onji, H. Yatsushashi, H. Sakugawa, Y. Miyakawa, R. Ueda, and M. Mizokami. 2006. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 44:326-334.
30. Saitou, N., and M. Nei. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.* 4:406-425.
31. Sakamoto, T., Y. Tanaka, E. Orito, J. Co, J. Clavio, F. Sugauchi, K. Ito, A. Ozasa, A. Quino, R. Ueda, J. Sollano, and M. Mizokami. 2006. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *J. Gen. Virol.* 87:1873-1882.
32. Sakamoto, T., Y. Tanaka, J. Simonetti, C. Osiowy, M. L. Borresen, A. Koch, F. Kurbanov, M. Sugiyama, G. Y. Minuk, B. J. McMahon, T. Joh, and M. Mizokami. 2007. Classification of hepatitis B virus genotype B into 2 major types based on characterization of a novel subgenotype in Arctic indigenous populations. *J. Infect. Dis.* 196:1487-1492.
33. Salmon-Ceron, D., C. Lewden, P. Morlat, S. Bevilacqua, E. Jouglu, F. Bonnet, L. Heripret, D. Costagliola, T. May, and G. Chene. 2005. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J. Hepatol.* 42:799-805.
34. Sherlock, S. D. J. 1997. *Virus hepatitis*, p. 265-392. In S. D. J. Sherlock (ed.), *Diseases of the liver and biliary system*, 10th ed. Blackwell Scientific Publications, London, United Kingdom.
35. Shibayama, T., G. Masuda, A. Ajsawa, K. Hiruma, F. Tsuda, T. Nishizawa, M. Takahashi, and H. Okamoto. 2005. Characterization of seven genotypes (A to E, G and H) of hepatitis B virus recovered from Japanese patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Med. Virol.* 76:24-32.
36. Shin, I. T., Y. Tanaka, Y. Tateno, and M. Mizokami. 2008. Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database. *Hepatol. Res.* 38:234-243.
37. Stuyver, L., S. De Gendt, C. Van Geyt, F. Zoulim, M. Fried, R. F. Schinazi, and R. Rossau. 2000. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.* 81:67-74.
38. Sugauchi, F., H. Kumada, S. A. Acharya, S. M. Shrestha, M. T. Gamutan, M. Khan, R. G. Gish, Y. Tanaka, T. Kato, E. Orito, R. Ueda, Y. Miyakawa, and M. Mizokami. 2004. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J. Gen. Virol.* 85:811-820.
39. Sugauchi, F., E. Orito, T. Ichida, H. Kato, H. Sakugawa, S. Kakumu, T. Ishida, A. Chutaputti, C. L. Lai, R. G. Gish, R. Ueda, Y. Miyakawa, and M. Mizokami. 2003. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124:925-932.
40. Sugauchi, F., E. Orito, T. Ichida, H. Kato, H. Sakugawa, S. Kakumu, T. Ishida, A. Chutaputti, C. L. Lai, R. Ueda, Y. Miyakawa, and M. Mizokami. 2002. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J. Virol.* 76:5985-5992.
41. Sugauchi, F., E. Orito, T. Ohno, Y. Tanaka, A. Ozasa, J. H. Kang, J. Toyoda, T. Kuramitsu, K. Suzuki, E. Tanaka, Y. Akahane, T. Ichida, N. Izumi, K. Inoue, H. Hoshino, S. Iino, H. Yotsuyanagi, S. Kakumu, E. Tomita, T. Okanoue, S. Nishiguchi, Y. Murawaki, K. Hino, M. Onji, H. Yatsushashi, M. Sata, Y. Miyakawa, R. Ueda, and M. Mizokami. 2006. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol. Res.* 36:107-114.
42. Sumi, H., O. Yokosuka, N. Seki, M. Arai, F. Imazeki, T. Kurihara, T. Kanda, K. Fukai, M. Kato, and H. Saisho. 2003. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 37:19-26.
43. Suzuki, Y., M. Kobayashi, K. Ikeda, F. Suzuki, Y. Arfase, N. Akuta, T. Hosaka, S. Saitoh, T. Someya, M. Matsuda, J. Sato, S. Watabiki, Y. Miyakawa, and H. Kumada. 2005. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J. Med. Virol.* 76:33-39.
44. Tanaka, Y., I. Hasegawa, T. Kato, E. Orito, N. Hirashima, S. K. Acharya, R. G. Gish, A. Kramvis, M. C. Kew, N. Yoshihara, S. M. Shrestha, M. Khan, Y. Miyakawa, and M. Mizokami. 2004. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 40:747-755.
45. Tanaka, Y., E. Orito, M. F. Yuen, M. Mukaide, F. Sugauchi, K. Ito, A. Ozasa, T. Sakamoto, F. Kurbanov, C. L. Lai, and M. Mizokami. 2005. Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: a novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatol. Res.* 33:216-224.
46. Usuda, S., H. Okamoto, H. Iwanari, K. Baba, F. Tsuda, Y. Miyakawa, and M. Mayumi. 1999. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J. Virol. Methods* 80:97-112.
47. Usuda, S., H. Okamoto, T. Tanaka, K. Kidd-Ljunggren, P. V. Holland, Y. Miyakawa, and M. Mayumi. 2000. Differentiation of hepatitis B virus genotypes D and E by ELISA using monoclonal antibodies to epitopes on the preS2-region product. *J. Virol. Methods* 87:81-89.
48. Weinbaum, C. M., K. M. Sabin, and S. S. Santibanez. 2005. Hepatitis B, hepatitis C, and HIV in correctional populations: a review of epidemiology and prevention. *AIDS* 19(Suppl. 3):S41-S46.
49. Yotsuyanagi, H., C. Okuse, K. Yasuda, E. Orito, S. Nishiguchi, J. Toyoda, E. Tomita, K. Hino, K. Okita, S. Murashima, M. Sata, H. Hoshino, Y. Miyakawa, and S. Iino. 2005. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J. Med. Virol.* 77:39-46.



肝硬変・肝癌の治療

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科

Key words: インターフェロン, BCAA, 肝細胞癌

I. C型肝硬変に対する インターフェロン治療

腹水や黄疸, 肝性脳症を合併しない代償性肝硬変に対してインターフェロン (IFN) が保険適応になっている。したがって必要がある場合には施行する必要がある。β型 IFN はセロタイプ1型・高 HCV RNA 量以外の例で適応がある。天然型 α 製剤は, セロタイプ1型かつ 5.7 log IU/ml 以下の高 HCV RNA 量例に対して適応があり, さらに1型・低ウイルス量例やセロタイプ2型に対して治療を行うことができる。肝硬変の場合には慢性肝炎よりもウイルス排除 (sustained virological response; SVR) 率が低く, セロタイプ2型で約 1/3 の症例に得られる。現在, リバビリンには保険適応がなく IFN 単独投与のみが施行できる。SVR を得ることによって, 代償期肝硬変が慢性肝炎へと線維化の改善がみられ肝発癌率が低下する。

IFN 治療は肝硬変が代償期であること以外に血小板数が 5 万/mm³ 以上であることや, 間質性肺炎を合併していないことを確認する必要がある。感染や脳出血・脳梗塞のリスクがあることを説明しておくことも大切である。血小板減少を伴う場合には, 部分的脾動脈梗塞術 (partial splenic embolization; PSE) や脾摘を

行って血小板数を増加させて後に治療する試みが行われている。

II. 蛋白代謝改善

肝硬変では一般に血清アルブミンが低下するため, 腹水や浮腫が出現しやすい。肝硬変では血中分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid; BCAA) が低下し, 芳香族アミノ酸が上昇する。分岐鎖アミノ酸 (バリン, ロイシン, イソロイシン) は筋肉でのアンモニア代謝に利用され低下し, 芳香族アミノ酸は肝臓での処理能の低下により上昇する。Fisher 比 (BCAA/AAA モル比) あるいは BTR (BCAA/Tyr モル比) の低下がみられる。これが低アルブミン血症の成因と考えられるため, BCAA の補充療法が行われる。BCAA としてはバリン, ロイシン, イソロイシンが一定の比率で混合されたリーバクト® 顆粒製剤が処方されることが多い¹⁾²⁾。厚生労働省肝硬変を含むウイルス性肝疾患治療の標準化班会議 (熊田博光班長) では, リーバクト顆粒内服をガイドラインに盛り込んでいる (表1)。

III. 肝硬変の合併症に対する治療

1. 腹水の治療

肝硬変では低アルブミン血症による膠質浸透

表1 ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン（厚生労働省 肝硬変を含むウイルス肝炎治療の標準化班会議，熊田博光班長より）

代償性肝硬変は，IFN または entecavir を主体とした治療でウイルス排除。

非代償性肝硬変は，代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。

1. 原因ウイルスの駆除及びウイルスの減少により AST・ALT 値の正常化を目指す。		
a) C型代償性肝硬変症 1b・高ウイルス量以外	IFN β : Feron IFN α : Sumiferon	
1b・高ウイルス量	IFN α : Sumiferon	
b) B型肝硬変症 (代償性・非代償性)	Entecavir (Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine+Adefovir 併用療法とする。)	
2. 肝機能の維持 (AST・ALT 値, アルブミン値を改善) し肝発癌の抑制を目指す。		
a) 肝底護剤	SNMC, UDCA, 等	
b) 分岐鎖アミノ酸製剤	Livact	
c) 瀉血療法		
3. 栄養補助療法 (非代償性肝硬変) 補助により肝機能の安定化を目指す。		

圧の低下，門脈圧亢進症，腎での Na・水再吸収が亢進して循環血液量が増加することによって腹水の貯留がみられることが多い。腹水がみられる場合には，一般に試験穿刺を行いその性状から鑑別診断を行う。腹水中の蛋白濃度を測定し，漏出性か滲出性を区別する。腹水蛋白濃度が 2.5 g/dl 以下なら漏出液，2.5 g/dl 以上なら滲出液であるが，血清と腹水のアルブミン濃度差が 1.1 g/dl 以上であれば漏出液，それ未満であれば滲出液とする基準がより信頼性が高いとされる。滲出性の場合には，特発性細菌性腹膜炎などの細菌感染や消化管穿孔などを疑う。

浮腫や腹水に対する治療の原則は安静と塩分制限と利尿薬を中心とする薬物療法である。極端な塩分制限により食欲低下が問題となるだけでなく，利尿剤投与に伴う腎障害や低 Na 血症の率を増加させるため，塩分は 1 日 5 g 前後に制限する。Na 130 mEq/l 以下の低 Na 血症では希釈性低 Na 血症が考えられ，水分は 1 日 1,000 ml 以下に制限する。

肝硬変では二次性アルドステロン症を呈することが多く，Na 貯留，K 喪失傾向を認めることが多い。利尿薬の第一選択は K 保持性利尿

薬の抗アルドステロン薬である。本邦では，スピロラクトン（アルダクトン® A）50～150 mg/日の投与が一般的である。効果発現には 3～4 日を要する。効果不十分な時はフロセミド（ラシックス®）20～80 mg/日を併用する。

低アルブミン血症が高度時（2.5 g/dl 以下）では利尿剤への反応性が乏しく，血漿蛋白製剤の投与が必要である。アルブミン静注は血漿膠質浸透圧を上昇させ，有効循環血漿量を増加させ，レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の抑制効果を呈する。通常，20～25%アルブミン 1 日 100 ml を 3 日間投与し，血清アルブミン値 3.0 g/dl を目標とする。難治例では Denver Peritoneo-Venous shunt が開発され，手技も比較的簡便となり，現在繁用されている。Denver PV shunt 術により，腹水の軽減，腎血流量増加，尿量の増加，利尿剤に対する反応性の改善が得られる。有効例では，1 週間前後で飲水制限を解除でき，肝不全用経腸栄養剤の投与が可能になる。

2. 肝性脳症の治療

軽度の場合には見当識低下のため判断の誤りがみられ，昼夜逆転などの精神症状が出現する。

進行すると意識低下となり昏睡にまで至る。その成因は腸管内で生じるアンモニアなどの神経毒性物質が、肝不全のため解毒されなかったり、門脈大循環シャントのために直接大循環に流入し、血液脳関門を越え脳内に入ること、肝性脳症を呈する。神経毒性物質としては、主に腸内細菌によって産生されるアンモニア、低級脂肪酸、メルカプタンがある。肝性脳症の新しい分類を、表2に示した。

一般に食事療法として1日40g以下の蛋白摂取制限を行う。経口摂取不能時には、中心静脈栄養を行い、高カロリー輸液(25~35 kcal/kg/日)に各種ビタミン製剤や微量元素を追加する。さらに肝不全用特殊アミノ酸輸液製剤としてアミノレバン 500 ml を2~3時間かけて1日1~2回点滴を行う。血液中のアンモニア除去の目的で難消化性二糖類(ラクツロース, ラクチトール)の注腸を行う。

経口摂取がある程度確保されている場合には、当初0.5 g/kg/日の低蛋白食とし、数日後には漸次1.0~1.2 g/kg/日に増量する。便秘対策と消化管洗浄を目的として、難消化性二糖類(ラクツロース 30~90 ml/日など)を処方する。さらに腸内細菌が増悪因子となる場合が多いため、カナマイシン(2~4 g/日)あるいはポリミキシン B 300~600 万単位/日)の経口投与を行う。さらにアミノレバン EN (50 g) 2P 2× または 3P 3×, ヘパン ED (80 g) 2P 2× などの特殊アミノ酸製剤の内服によって治療する^{3)~5)}。

3. 食道・胃静脈瘤の治療

破裂による出血時には緊急内視鏡が行えないか、有効な止血が得られない時に Sengstaken-Blakemore (SB) チューブを使用する。緊急内視鏡が可能な場合には、内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation; EVL)を行う。

待機的には静脈瘤および供血路の消失を目標として、現在、食道静脈瘤に対する内視鏡治療の第1選択として内視鏡的静脈瘤硬化術(endoscopic variceal sclerotherapy; EIS)が行われている⁶⁾。

表2 新しい肝性脳症の分類

A 型 (Acute):	急性肝不全(劇症肝炎など)でみられる脳症
B 型 (Bypass):	門脈-大循環短絡による脳症で肝硬変などの肝疾患を伴わない。
C 型 (Cirrhosis):	肝硬変と門脈圧亢進症/門脈-大循環短絡でみられる脳症
	・エピソード(間歇)型脳症
	・持続型脳症
	・ミニマル脳症(従来の潜在性肝性脳症)

(Ferenci P et al: Hepatology 35: 716-721, 2002)

IV. 肝細胞癌治療のアルゴリズム

1. 肝細胞癌が他臓器悪性腫瘍と異なる点

肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)は大多数がB型・C型ウイルス性肝障害を背景として発症する。そこで他臓器の悪性腫瘍と異なる特徴が2点みられる。1つはもともと慢性肝炎や肝硬変にHCCが合併するため、肝予備能が低い点である。HCC症例の治療にあたっては腫瘍側因子だけでなく、肝硬変の進展による肝予備能の悪化を考慮したうえでその治療方針を決定する必要がある。もう1点はいったんHCCに対して根治治療がなされても、肝内他部位に再発が高い頻度でみられる点である。再発によってその予後が大きく異なってくるため、もともとの肝障害の成因が重要な予後因子となってくる。

a) 本邦では原発性肝癌の90%以上がHCVまたはHBV感染を背景に発症する。したがって慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変)を合併する症例が大多数である。

b) 肝臓全体の発癌ポテンシャルが高いため(HCVやHBV感染および肝線維化などにより)初回治療が成功しても肝内再発率が高い(C型肝硬変では年間20%超)。

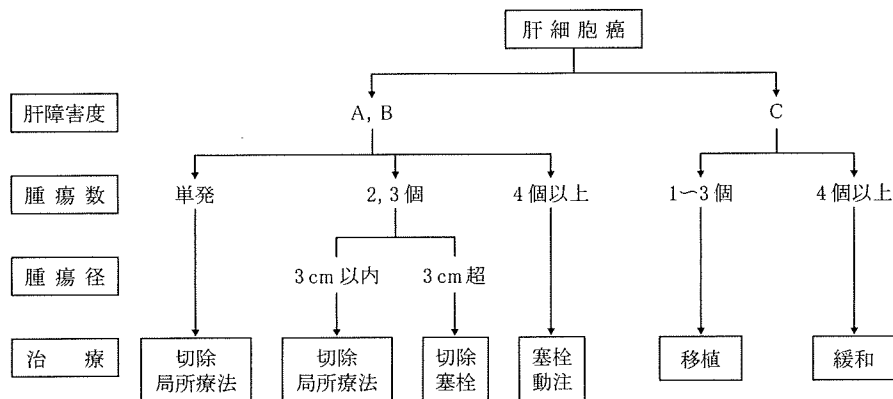
HCCの治療ではHCCの進行度と肝予備能の両者を考慮して治療方針を決定する必要がある。

肝癌診療ガイドラインでは肝癌の治療法は肝

表3 日本肝癌研究会による肝障害度

項目	肝障害度	A	B	C
腹水		ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dl)		2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dl)		3.5 超	3.0~3.5	3.0 未満
ICG R15 (%)		15 未満	15~40	40 超
プロトロンビン活性値 (%)		80 超	50~80	50 未満

2項目以上の項目に該当した肝障害度が2カ所に生じる場合には高いほうの肝障害度をとる。例えば、肝障害度Bが3項目、肝障害度Cが2項目の場合には肝障害度Cとする。

図1 肝細胞癌治療のアルゴリズム (科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版より)⁷⁾

障害度(表3)・腫瘍数・腫瘍個数により規定される。

2. ガイドラインに記載される肝細胞癌治療アルゴリズム(図1)

a) ガイドラインの推奨

- 肝障害度Aで単発ならば、腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨される。しかし、実際にはラジオ波焼灼術(radiofrequency ablation; RFA)が施行されることも多い。
- 肝障害度Bで単発・腫瘍径2cm以内ならば、切除に加えて経皮的局所療法も選択される。
- 肝障害度AまたはBの症例において、腫瘍径3cm以内・腫瘍個数が2または3個以内ならば、肝切除またはRFAなどの経皮的局所療法が推奨される。
- 腫瘍数が4個以上ならば、肝動脈塞栓(TAE)

または肝動注(TAI)が推奨される。

- 肝障害度Cでミラノ基準内(3cm, 3個以内または5cm, 単発)は、肝移植が推奨される。
- 肝障害度Cで4個以上ならば、緩和ケアが優先される。
- b) 画像所見で脈管浸潤を伴うHCCの治療
- 経皮的局所療法(PEIT・RFA)やTAEは原則的には適応とならない。
- VP3以上では根治的肝切除は困難であり動注化学療法や放射線治療などが検討されるが確立されたエビデンスのある治療法はない。

V. 各種治療法の選択

1. 肝切除

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(図1)によると、肝障害度がAまたはBと比

較的肝機能が良く、腫瘍個数が3個以下の場合に適応となる。門脈や肝静脈などの浸潤がみられる場合には、各施設の治療方針に従う。

手術死亡率は0.83%、全体の5年生存率は53.4%である。腫瘍径2cm以下17.6%、2~5cmが53.7%、5~10cmが20.1%であり、単発は74%であった。肝切除後全期間を通して予後に関与するのは脈管侵襲である。再発抑制や生存率の向上のために推奨できる術後化学療法はない。

切除された腫瘍について、肝癌取り扱い規約に従って進展度を記載する。

- a) 占拠部位：P（後区域）、A（前区域）、M（内側区域）、L（外側区域）、C（S1-8の亜区域）
- b) 腫瘍個数：St（単発）、Mt（単発）、Dt（びまん性）
- c) 大きさ：腫瘍径は最大径（cm）を記載する。
- d) 辺縁：不明瞭・明瞭（Fc（-）被膜形成なし、Fc（+）被膜形成あり）
- e) 腫瘍内部：充実性（Nc（-）壊死なし、Nc（+）壊死あり）、嚢胞性
- f) 血管侵襲・胆管侵襲：
 - Vp0：門脈に侵襲（腫瘍栓）を認めない。
 - Vp1：門脈二次分枝より末梢（二次分枝を含まない）に侵襲を認める。
 - Vp2：門脈二次分枝に侵襲を認める。
 - Vp3：門脈一次分枝に侵襲を認める。
 - Vp4：門脈本幹、対側の門脈枝に侵襲を認める
- g) 遠隔転移：M（-）遠隔転移なし、M（+）遠隔転移あり

2. 局所療法

a) HCC 局所治療の種類と変遷

HCC に対して経皮的治療が行われたのは1980年代に超音波ガイド下でエタノール局注療法（percutaneous ethanol injection；PEI）が行われたのが始まりである。しかしPEITでは治療腫瘍内に均一にエタノールが行きわたらないことや、皮膜および皮膜外に浸潤した腫瘍細

胞に対して効果が乏しいという欠点があるため、しだいに第1選択として施行されなくなった。その後、局所腫瘍細胞をより効率的に壊死させる目的でマイクロ波凝固療法が1994年から施行され始めた。1999年にラジオ波焼灼療法が導入され、1回の通電で壊死範囲が直径3cmに拡大したため、多くの施設で行われるようになった。その後、ジェネレーターや電極針の改良が行われ、より確実に安全に施行できるようになってきており、欧米を中心としてその有用性が認識されてきている。

b) 経皮的ラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation；RFA）

経皮的RFA治療の対象となるHCCは、腫瘍径3cm以下かつ腫瘍個数3個以下が適応として選択される場合が一般的である。RFAにおいては1回の通電で得られる壊死領域が3cmであり、局所に腫瘍細胞を残させないために、safety marginとして周囲5mmの非腫瘍部を含んだ領域を焼灼することが必要となる。したがって3cmを超える腫瘍については特別な工夫をしないと確実な焼灼が得られない。最近RFA治療後の5年生存率が出されてきており、単発の場合には切除と匹敵する成績が得られている。

RFAの合併症として出血や播種など穿刺に由来するもの、周囲臓器損傷、穿刺経路の合併症がみられ留意すべきである。また後期には肝膿瘍や胆管損傷、肝梗塞がみられる。

c) 肝動脈（化学）塞栓術：TA（C）E

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインによると、肝障害度AまたはBで、かつ腫瘍径3cm以上か3個以上の場合に選択される。高ビリルビン血症のないHCC破裂症例の治療には救急TA（C）Eが有効である。多発性小型HCCおよび肝動脈末梢枝が栄養する結節型の血流豊富なHCCはTA（C）Eの適応となるものも存在する。

大腿動脈よりカテーテルを挿入し、固有肝動脈より遠位部まで進めHCCが造影剤で濃染されることを確認した後TACEを施行する。抗

癌剤とリピオドールをまず動注した後、ゼラチンスポンジを用いて塞栓する場合を TACE と呼称し、ゼラチンスポンジによる塞栓のみを行う場合には TAE と呼称する。

HCC は主として動脈血流から栄養されており癌以外の部分は門脈からも血流があるため、動脈を塞栓すれば癌だけが壊死に陥り、非癌部は阻血効果の影響は少ない。

日本肝癌研究会の集計では TA (C) E のみで治療した場合の 5 年生存率は 10% 台と低いと、局所療法など他の治療との組み合わせが必要である。

d) 化学療法

- ・化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はない。
- ・経口化学療法はあまり効果がなく、有効であるという科学的根拠がないので現時点では勧められない。しかし、進行 HCC に対してソラフェニブ内服が有意に生存期間を延長したと報告されている⁸⁾ため、今後の重要な検討課題である。ソラフェニブをどのような場合に投与するのかを含めて、HCC 患者の生命予後改善のための治療戦略にどのように用いていくかについて、解析していく必要がある。
- ・進行 HCC に対してホルモン療法は無効であ

り、行わないよう勧められる。

文 献

- 1) Marchesini G, Bianchi G, Merli M et al : Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advance cirrhosis : A double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124 : 1792-1801, 2003.
- 2) 羽生大記, 西口修平 : 肝硬変の栄養療法. *EBM ジャーナル* 4 : 687-691, 2003.
- 3) 内原正勝, 泉 並木 : 肝不全治療薬. *診断と治療* 88(Suppl) : 295-299, 2000.
- 4) Watanabe A, Sakai T, Sato S et al : Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with or without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 26 : 1410-1414, 1997.
- 5) 加藤章信, 岩井正勝, 佐原 圭 他 : 肝性脳症の機序と潜在性肝性脳症の診断. *肝胆臓* 47 : 63-73, 2003.
- 6) 小原勝敏 : 消化器疾患の内視鏡的治療 最近の進歩. 上部消化管出血 食道・胃静脈瘤 適応, 方法, 成績. *日本内科学会雑誌* 92 : 58-65, 2003.
- 7) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版. 肝細胞癌治療アルゴリズム (幕内雅敏編), pp10-11, 金原出版, 東京, 2005.
- 8) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359 : 378-390, 2008.

* * *

2. 肝臓の画像診断戦略

2-4. 早期肝細胞癌の診断にEOB・プリモビストをいかに用いるか

泉 並木, 佐藤 光明, 土谷 薫

武蔵野赤十字病院 消化器科

Department of Gastroenterology
and Hepatology, Musashino
Red-Cross Hospital

NICHIDOKU-IHO
Vol. 54 No. 2 94-103 (2009)

Clinical Improvement of Diagnosis for Early Hepatocellular Carcinoma by EOB-Primovist

Namiki Izumi, M.D., Mitsuaki Sato, M.D., and Kaoru Tsuchiya, M.D.

Summary

Diagnosis for early hepatocellular carcinoma (HCC) has been improved during recent several years, making complete curative resection for HCC nodules possible with less invasive treatment. The importance lies in determining whether the nodule should be treated or not. The early diagnosis for HCC has been established by dynamic CT scan and hepatic angiography as well as contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) or superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhanced MRI, however, very early HCC nodules cannot be diagnosed even by dynamic CT scan and Kupffer cell image techniques. Recently, EOB-Purimovist which is taken by hepatic cells followed by excreting to bile has been developed for the early detection of HCC.

We showed two patients with early HCC confirmation by hepatobiliary phase of EOB-enhanced MRI which had not been diagnosed as HCC by dynamic CT scan and SPIO-enhanced MRI. An alcoholic cirrhosis who was diagnosed with hypervascular nodule by dynamic CT scan with washout in portal phase, and further received EOB-enhanced MRI. This hypervascular nodule became high intensity lesion at hepatobiliary phase. This nodule was diagnosed as dysplastic nodule, and followed up for six months. There has been no change in nodule diameter and vascularity.

In another chronic hepatitis B patient, hypervascular nodule in S4 was found. This nodule showed high density area under CT during hepatic arteriography (CTHA) and low under CT during arteriportography (CTAP). This nodule, however, became iso-intensity by hepatocyte phase of EOB-enhanced MRI. Surgical operation was performed, which revealed typical green hepatoma with bile production. The physicians should take care when the HCC nodule has bile production or bile excretion damage.

We analyzed the relationship between vascular diagnosis by dynamic CT scan and hepatobiliary phase of EOB-contrast MRI in 108 patients. We divided vascular pattern by dynamic CT scan to five groups. First group included arterial hypovascular and portal isovascular (type 1), and second group consisted of arterial hypovascular and portal hypovascular (type 2). The third group included arterial isovascular and portal hypovascular nodules (type 3) and the fourth group consisted of arterial hypervascular and portal hypovascular nodules (type 4). We divided type X group having arterial hypervascular and portal hypovascular nodules. In type 2, 3 and 4 groups, percentage of hypointensity by hepatobiliary-phase of EOB-enhanced MRI was higher than 80%. Therefore, when the nodules were hypovascular at portal phase, EOB-enhanced MRI has advantage for the diagnostic usefulness. We examined the histological findings of the small nodules in 12 patients, and compared to hepatocyte phase of EOB-contrast MRI. Sensitivity for the diagnosis of HCC by hepatobiliary phase of EOB-contrast MRI was 91.7% and specificity was 83.3%, respectively.

Hepatobiliary phase of EOB-contrast enhancement MRI gives new and important information for the early diagnosis for HCC.

肝細胞癌の特殊性

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) は90%以上がB型あるいはC型慢性肝炎や肝硬変から発生し、10%程度がアルコール性肝硬変と非アルコール性脂肪性肝炎に由来する。そこで、HCCの診断においてはもともと肝線維化が進展した状態でHCCが発生するため、背景の肝の状態によって画像所見が影響を受けることを念頭におく必要がある。さらに門脈圧亢進を合併することが多く、血流診断のみでは十分な情報が得られない場合がある。

さらに慢性肝炎や肝硬変が発生母地となっているため、切除やラジオ波焼灼術で根治できた場合でも、残肝にHCCが再発することが多い。再発病変に対して早期発見できれば再び根治的治療が行えるため、HCCの根治後の画像診断は生命予後改善のために重要である。

最近肝細胞特異性を有するMRI造影剤であるEOB・プリモビストが導入され、HCCの早期診断に有用と期待されている。EOB・プリモビストは、当初ラットの実験肝細胞癌の診断での有用性が検討された^{1,2)}。EOB・プリモビストは脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基 (EOB) が導入された構造を有し、静脈内投与後に血管内および細胞間隙に非特異的に分布した後、肝細胞に特異的に取り込まれるため、血流評価だけでなく肝細胞機能の両者を併せて評価できるという特徴を有する。この造影剤を用いたMRIを早期HCCの診断にどのように生かしていくかが重要な課題である。少数ではあるが肝細

胞癌に対する有用性に関する報告がみられる³⁻⁵⁾。本稿では血流診断との比較におけるEOB・プリモビストの有用性についてわれわれの施設の経験をもとに概説したい。

肝細胞性腫瘍の脱分化と血流およびKupffer細胞の多寡

肝細胞癌の早期診断は主として血流面から診断されることが多い。肝硬変から肝細胞癌へと脱分化していく場合に、その血流の変化について詳細な解析が行われている。まず動脈血流が最初に低下して、次に門脈血流の低下がみられ、腫瘍性血管の新生が生じて、最終的に動脈血流が豊富で門脈血流が低下した典型的肝細胞癌へと脱分化していくと考えられている (図1)。これとは別に早期の異型線腫様過形成結節内部に脱分化した部位がみられる場合があり、nodule in noduleパターンの結節もみられる。

しかし、近年肝細胞癌の生物学的悪性度が上がるにしたがって、Kupffer細胞数が変動することが判明した^{6,7)}。Kupffer細胞に特異的に取り込まれる超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) の造影剤が開発され、一般臨床で用いられるようになった。すなわち、SPIOはKupffer細胞に取り込まれてMRIによる非腫瘍部肝を低信号にするため、HCCはT2*強調画像で低信号結節として描出される。これとKupffer細胞の多寡を比較した場合に、興味ある知見が得られる。すなわち、血流

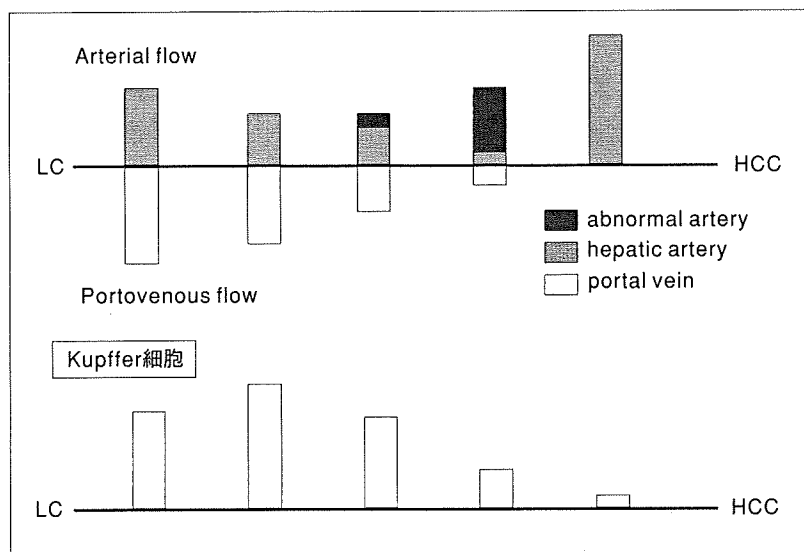


図1 肝腫瘍性病変の脱分化と血流およびKupffer細胞数の多寡の関係
脱分化に伴って動脈血流と門脈血流が低下し、異常な腫瘍血流に置き換わる。Kupffer細胞は脱分化の過程で一時的に増加するが、しだいに減少する。両者を併せて腫瘍の脱分化の過程を診断する。

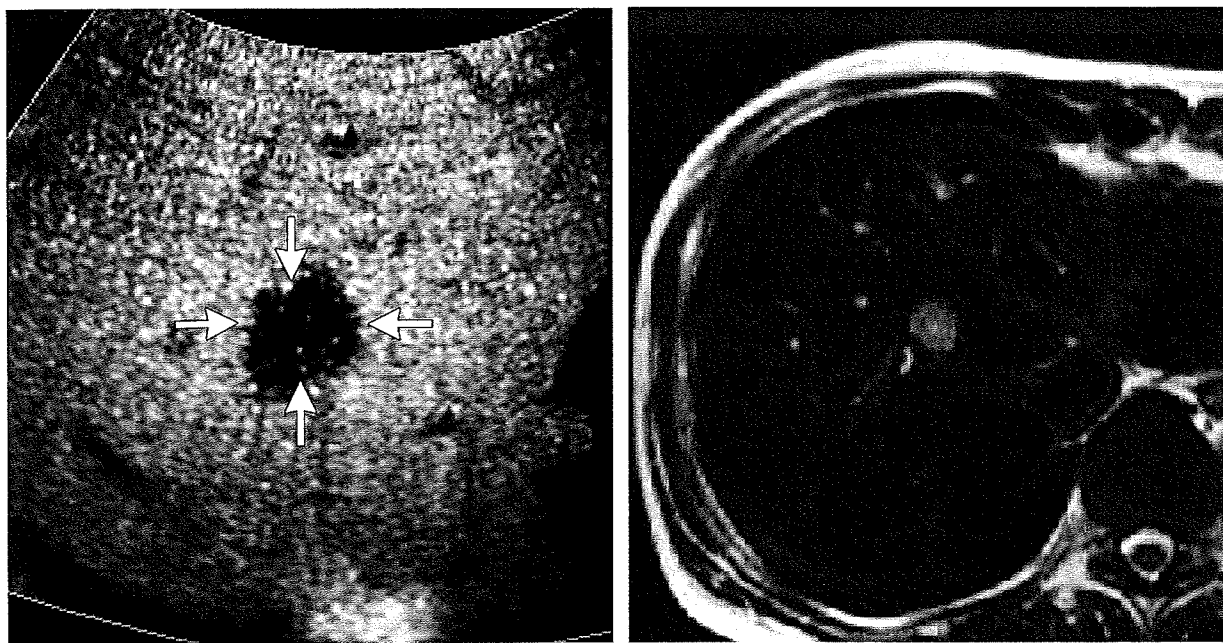


図2 肝細胞癌におけるKupffer細胞減少を反映した検査法
 典型的HCCのソナゾイド造影超音波による5分後のKupffer相では造影欠損となり(A), SPIO造影MRIのT2*強調画像では高信号となっている(B)。いずれもHCC結節がKupffer細胞が減少していることを反映している。

異常が生じる前後でKupffer細胞数あるいは機能が一時的に亢進する結節がみられる。さらに生物学的悪性度が高くなるにしたがって、Kupffer細胞数の減少ないしは機能低下が生じる。この変化はかならずしも血流の変化と一致しないため、臨床的に血流による診断とKupffer細胞の多寡による診断を組み合わせることが、重要になってくる(図1)。

このKupffer細胞の多寡は造影剤を用いた超音波検査の注入5分以上経過した後期相において検討されている。現在ではソナゾイドという特異性が高い造影剤が用いられているため、Kupffer細胞によく取り込まれ、HCC部は造影欠損像として捕らえられる。典型的HCCにおけるSPIO造影MRIのT2*像とソナゾイド造影超音波のKupffer相を示す(図2)。このようにHCCではKupffer細胞が減少しているため、血流とは別の角度からHCCの確定診断を得ることができる。しかし、Kupffer細胞が減少するのは、比較的腫瘍が脱分化した後であるため、早期HCCの診断については改良が待たれていた。

典型的HCCにおけるEOB・プリモビストの造影所見

典型的HCCではダイナミックCTスキャンでは早期相

で濃染され、平衡相では陰影欠損となる。さらに、肝動脈造影下CTスキャン(CT during hepatic arteriography : CTHA)早期相では強く全体が造影され、後期相ではリング状造影所見となる。さらに経上腸間膜の門脈造影下CTスキャン(CT during arterio- portography : CTAP)によってHCC部は欠損像として描出される(図3A~D)。

EOB・プリモビストはガドリニウムをもっているため、MRIによる血流診断が行える。したがって、動脈血流が多血性で門脈血流が乏血性となる典型的HCCにおいては、T1強調画像で静脈内投与早期において高信号となり、遅延相では乏血性となる。EOB・プリモビストの最も特徴的であるのは、静脈内注入後20分以上経た肝細胞相である。EOB・プリモビストが肝細胞に取り込まれるため、背景肝はT1強調画像にて高信号となる。しかし、HCCではEOB・プリモビストが取り込まれないため、MRIのT1強調画像の肝細胞相では欠損像として描出される。この肝細胞相がEOB・プリモビストの最も有用度が高い点であり、欠損所見が得られた場合には、大多数の結節はHCCと診断できる(図3E~G)。したがって、EOB・プリモビストは血流と肝細胞の脱分化の両者を診断できると考えられる。

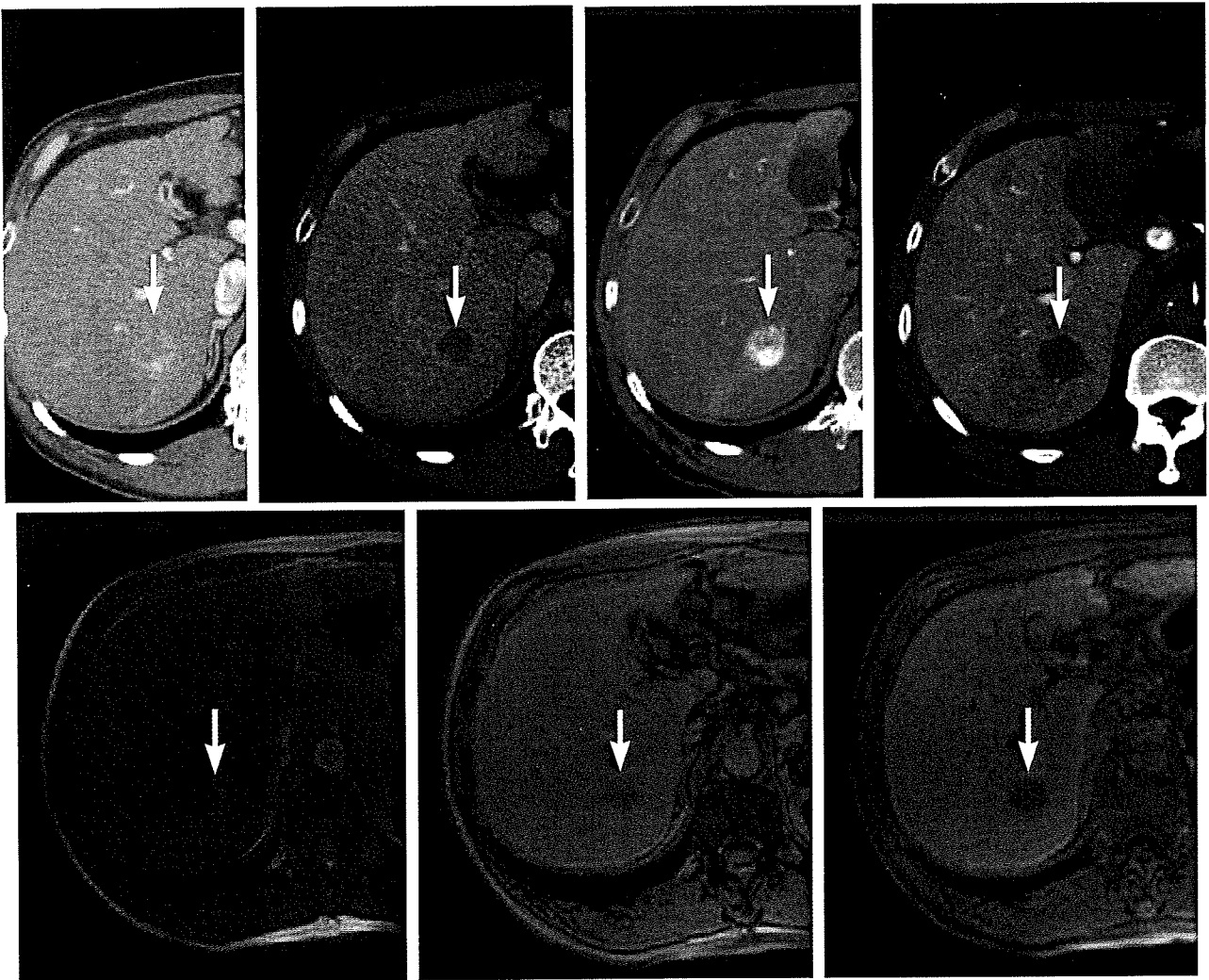


図3 典型的HCCにおける血流とEOB・プリモビストMRI所見

- A ダイナミックCTスキャン早期相で濃染
- B 平衡相で欠損
- C CTHA早期相で濃染
- D CTAPで欠損像
- E EOB・プリモビスト造影MRIのT1早期相で濃染
- F 後期相でwashout
- G 肝細胞相で欠損像

A	B	C	D
E	F	G	

肝内多発病変の診断

HCCは初発の場合には、外科的切除あるいはラジオ波焼灼療法(radiogrequency ablation : RFA)によって根治を目指した治療が行われる。したがって術前の腫瘍数や腫瘍径を正確に診断することが重要である。

図4の症例は、C型慢性肝炎に肝腫瘍を合併し紹介を受けた例である。肝S5にダイナミックCTスキャン早期相で濃染され、平衡相にて欠損となる病変がみられ

HCCと考えられる。EOB・プリモビスト造影によるMRIのT1強調画像で肝細胞相では、同病変は低信号となりHCCと診断される(図4A)。しかし、同じMRIで肝S8にEOB・プリモビスト造影MRIのT1強調像で1cm以下の低信号となる病変が発見された。ダイナミックCTスキャンを見直してみると、動脈相では同部位はやや濃染されており、平衡相では均一で腫瘍が指摘できない(図4B)。結果的に、この病変もHCCであったため外科的切除は行わず経皮的RFAにて2病変を治療した。

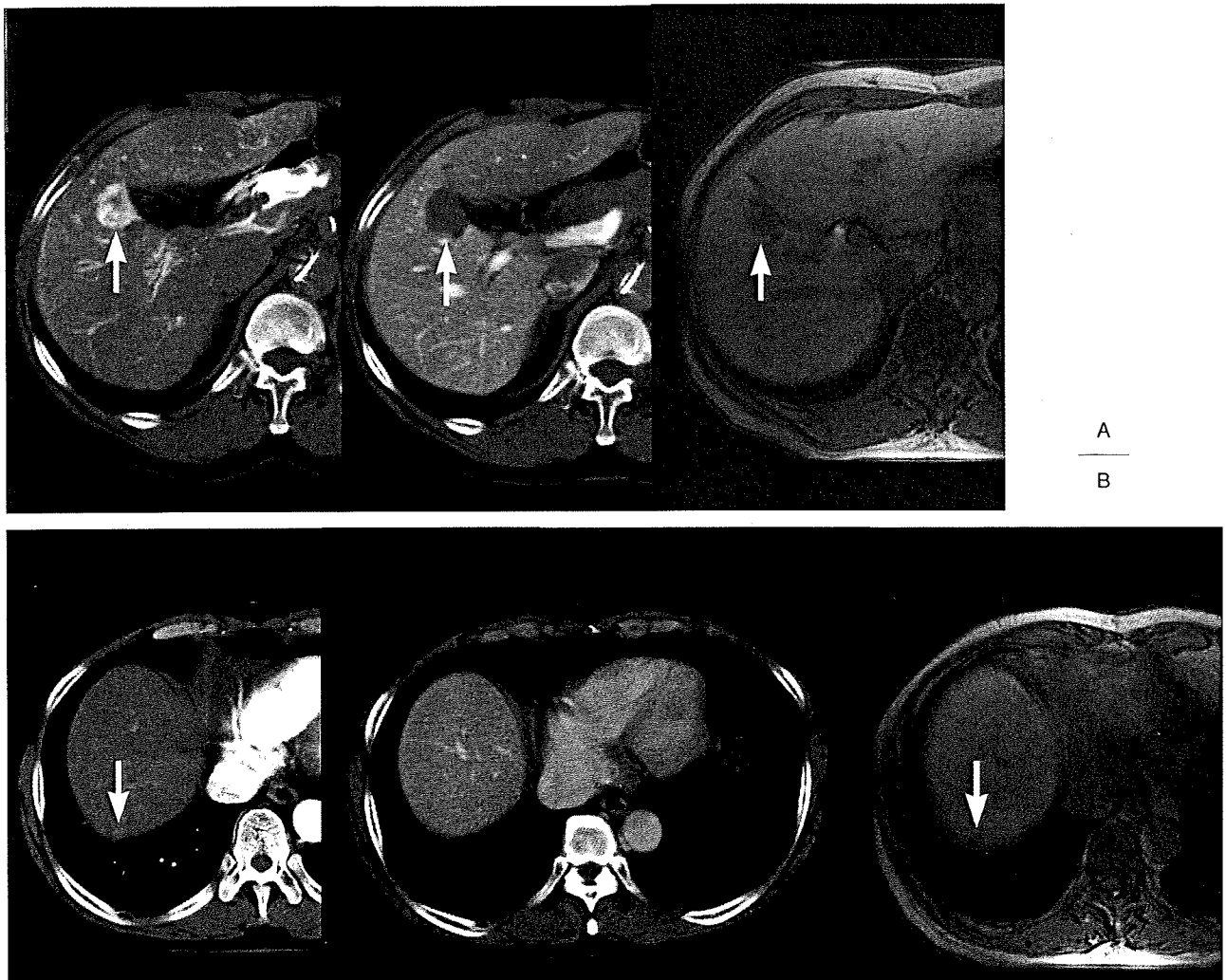


図4 C型慢性肝炎にHCCを合併した60歳台、男性

- A 肝S5にダイナミックCTスキャン動脈相で濃染し、平衡相で低吸収となり、EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相T1強調画像で欠損となりHCCと診断される。
- B 肝S8に別の病変がみられ、ダイナミックCTスキャン動脈相でやや高吸収、平衡相では結節は描出されず、EOB・プリモビスト肝細胞相で欠損となり、2カ所のHCCが診断できた。

このようにEOB・プリモビスト造影による肝細胞相では、肝内に存在する別の結節を診断できるという利点があるため、手術やRFAの術前治療計画を立てる場合に、施行しておくべき検査と考えられる。

EOB・プリモビストでのみ診断できたHCC症例

通常B型・C型慢性肝炎では定期的に腹部超音波で腫瘍性病変のスクリーニングが施行される。腹部超音波で腫瘍性病変が発見された場合には、造影CTスキャンが行われる。早期HCCの診断に最も苦慮するのは、結節が動脈乏血性の場合である。

図5はC型慢性肝炎のため定期的に腹部超音波検査でスクリーニングを受けていた70歳台、男性の症例である。肝S8に直径1.8cmの腫瘍性病変が指摘され、ダイナミックCTスキャンを施行し、動脈相で低吸収となる病変が指摘された。平衡相でも低吸収であり、SPIO造影MRIを施行したところT2*強調画像で等信号であり腫瘍は指摘できなかった。そこでEOB・プリモビスト造影MRIを行ったところ、肝細胞相にて低信号所見が認められHCCが疑われた(図5)。

確定診断のため腫瘍生検を施行したところ、高分化型HCCの所見であった(図6)。この症例は造影CTスキャンなどの血流診断や、Kupffer細胞数の多寡をみるSPIO

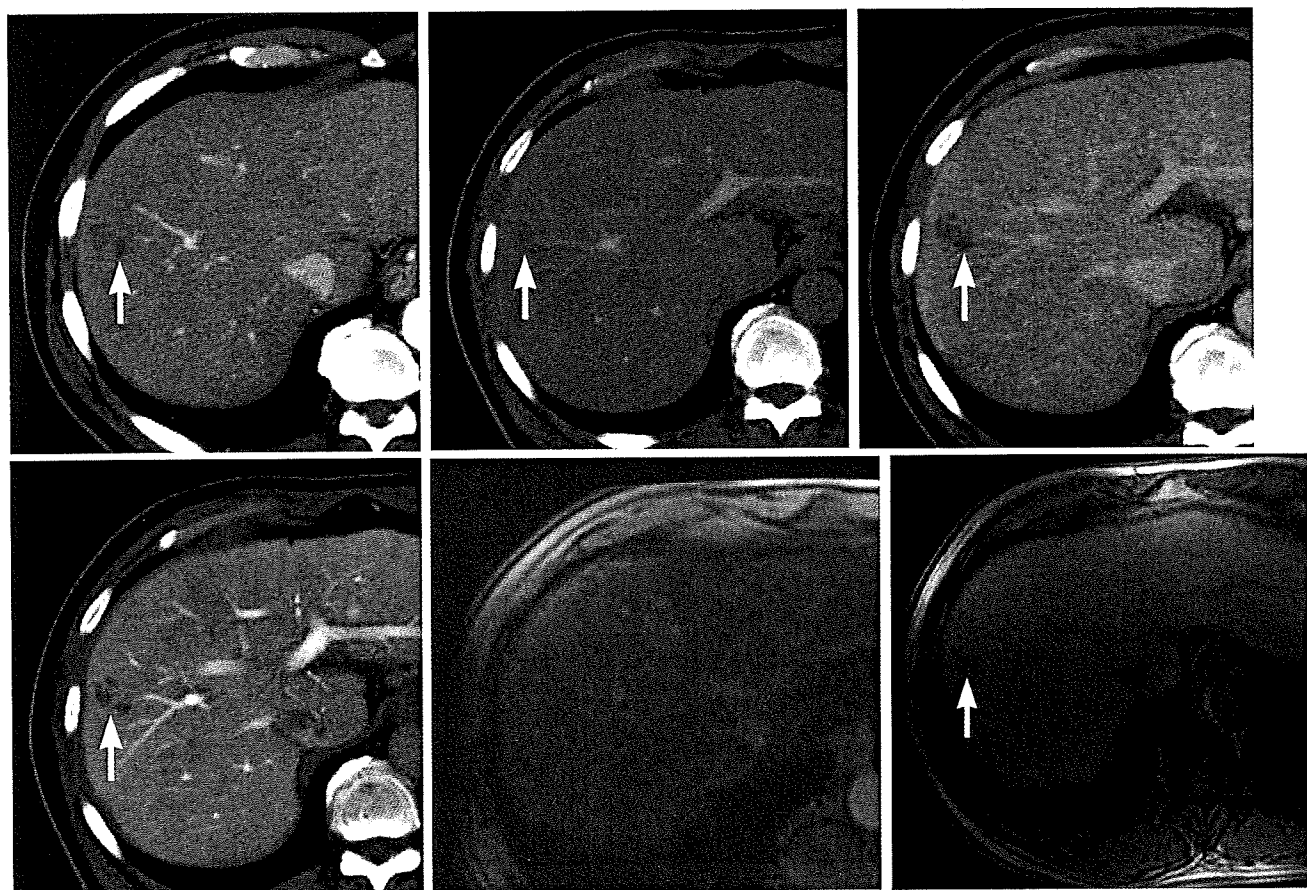


図5 C型慢性肝炎で経過観察中にみられた乏血性腫瘍

- A ダイナミックCTスキャン動脈相で低吸収.
- B CTスキャン平衡相で低吸収.
- C CTHAで低吸収.
- D CTAPで低吸収.
- E SPIO造影MRIのT2*強調像では腫瘍は指摘できない.
- F EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相T1強調画像で欠損の所見で、EOB・プリモビストでのみHCCが疑われた.

A	B	C
D	E	F

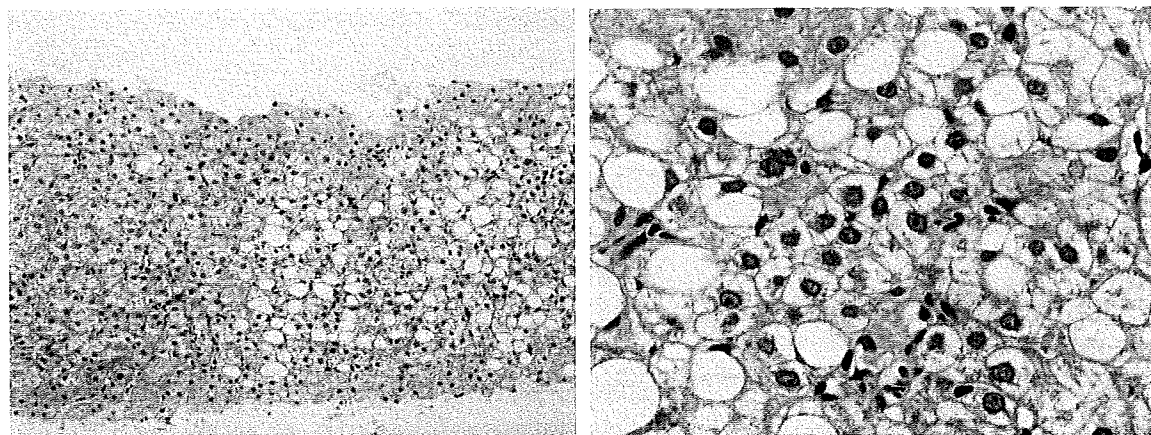


図6 図5の症例の腫瘍生検病理組織所見
HE染色で高分化型HCCと診断された.

- A 100倍 HE染色
- B 400倍 HE染色

A | B

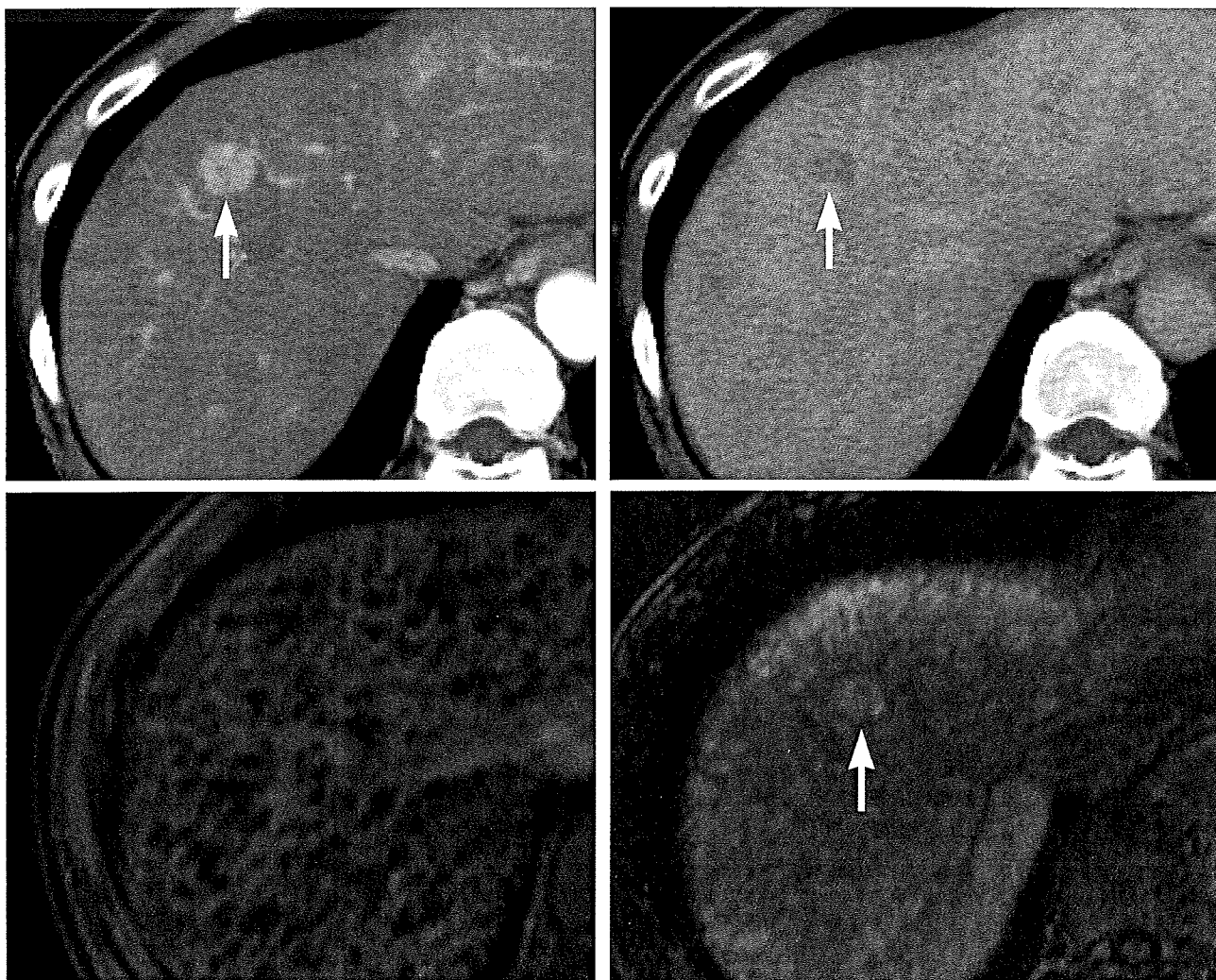


図7 60歳台、男性、アルコール性肝硬変の症例

- A ダイナミックCTスキャン動脈相で高吸収の1.5cmの結節.
- B CTスキャン平衡相では低吸収.
- C SPIO造影MRIのT2*強調画像では結節は描出されず強い肝線維化がみられる.
- D EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相では結節は高信号であった.

A	B
C	D

造影MRIではHCCとは診断できなかったが、EOB・プリモビスト造影MRIのみでHCCと診断できた。従来の診断方法よりも早期HCCの診断に有用と考えられる。

EOB・プリモビスト造影MRIによってHCCが否定できた症例

B型・C型肝炎やアルコール性肝障害ではしばしばHCCと鑑別困難な、多血性結節性病変がみられることがある。肝硬変の進展によって肝線維化が進んでくると血流による診断が困難となる。とくに門脈血流が乏血性

の場合や、門脈圧亢進症を合併している場合には血流のみでの腫瘍性結節の質的診断が行いにくい。

図7はアルコール性肝硬変の60歳台、男性であるが、他院にて肝S8に腫瘍性病変を指摘されて当科を紹介された。ダイナミックCTスキャン動脈相で高吸収となる直径1.5cmの結節がみられ、CTスキャンの平衡相でやや低吸収となりHCCが疑われた。SPIO造影MRIではT2*強調画像で腫瘍性病変は検出されず、強い肝線維化が認められた。そこでEOB・プリモビスト造影MRIを行ったところ、肝細胞相ではT1強調画像で高信号の結節であることが判明した。HCCとは診断されないため、1年間経過

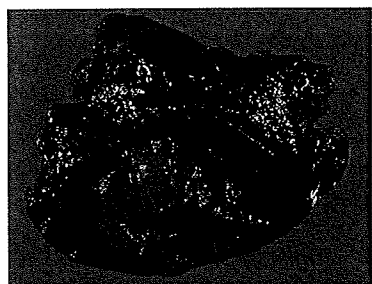
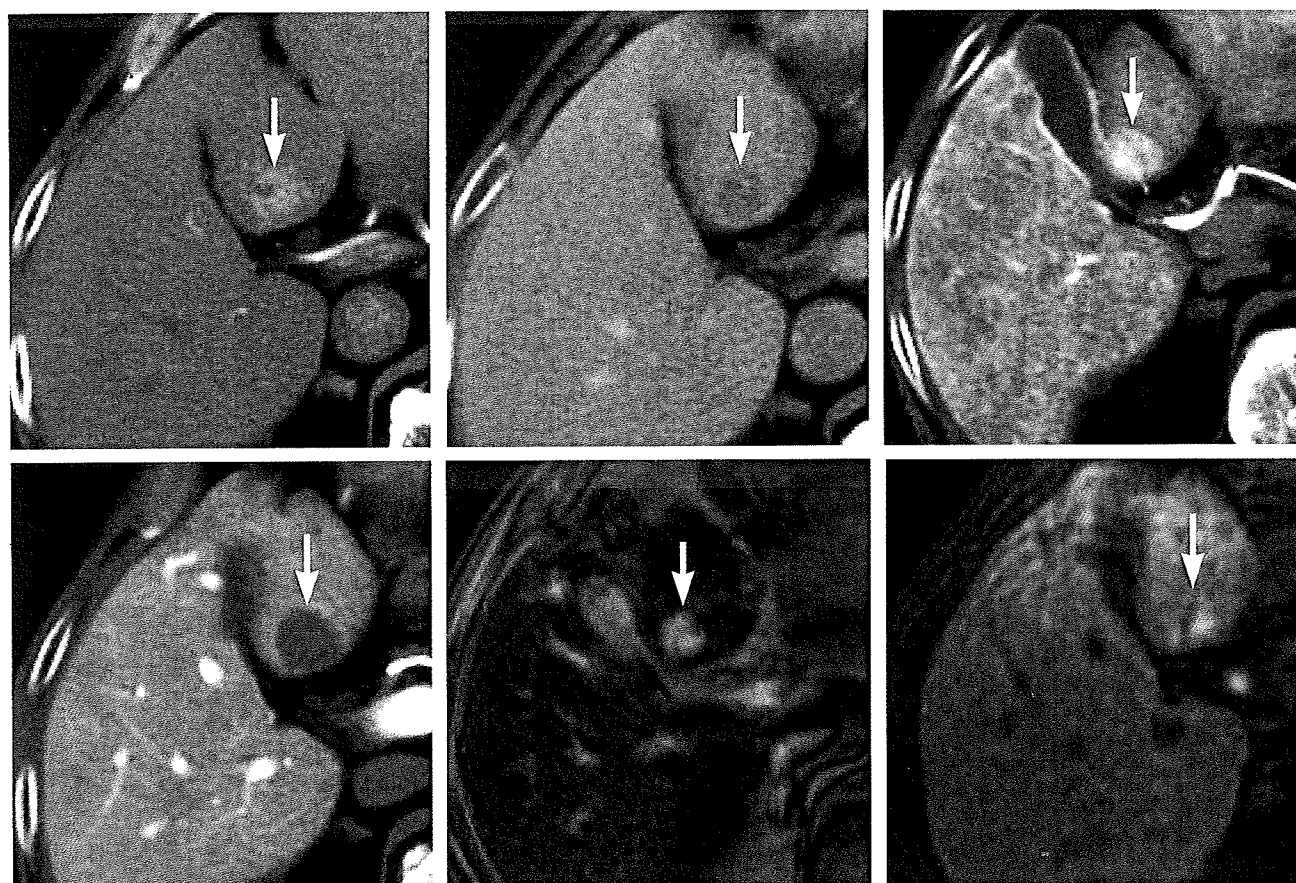


図8 C型肝炎に合併した肝S4のHCC症例

- A ダイナミックCTスキャン動脈相で高吸収.
- B 平衡相で低吸収.
- C CTHA早期相で濃染.
- D CTAPで低吸収.
- E SPIO造影MRIのT2*強調画像で高信号となり典型的HCCと考えられる.
- F EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相で等～高信号であった.
- G 切除された腫瘍は中～高分化型HCCで胆汁産生がみられ、green hepatomaの所見であった.

A	B	C
D	E	F
G		

観察したが、腫瘍の大きさや性状には変化はみられなかった。この症例はアルコール性肝硬変にみられた多血性結節であり、EOB・プリモビストがHCCとの鑑別診断に有用であったと考えられた。

EOB・プリモビスト肝細胞相で欠損とならなかったHCC症例

EOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相T1強調画像で低信号所見が得られたら、多くの場合、HCCと診断できる。しかし、典型的HCCでも肝細胞相で低信号と

ならないことがある。

症例はC型肝炎の男性で肝S4に腫瘍を指摘されて精査された。ダイナミックCTスキャン動脈相にて高吸収、平衡相で低吸収となりHCCが疑われる。入院してCTHAを施行し、早期に濃染され、CTAPでは低吸収となり血流パターンから典型的HCCと考えられる。SPIO造影MRIを行い、T2*強調画像で高信号となり典型的HCCと考えられる。確認のためEOB・プリモビスト造影MRIを施行したところ、S4の腫瘍部はT1強調画像の肝細胞相で等～高信号であった(図8)。血流パターンから典型的HCCと考えられたため、手術を施行した。

切除された腫瘍の病理組織像が中～高分化型肝細胞癌

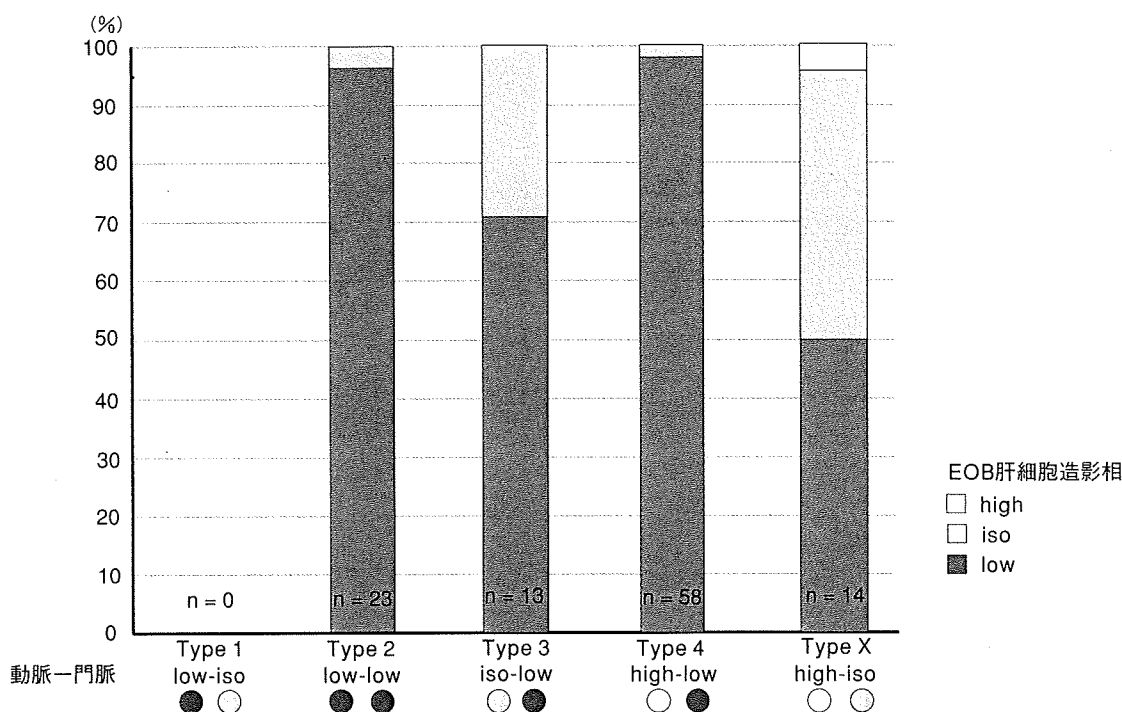


図9 ダイナミックCTスキャンの造影効果とEOB・プリモビスト肝細胞相の関連(n = 108)

Type 1 : 動脈乏血, 門脈等 Type 2 : 動脈低, 門脈低 Type 3 : 動脈等, 門脈低 Type 4 : 動脈高, 門脈低 Type X : 動脈高, 門脈等

で、肉眼的に胆汁産生を伴っておりgreen hepatomaの所見を呈していた(図8)。このように、胆汁産生を伴っている場合には、典型的HCCであってもEOB・プリモビスト造影MRIの肝細胞相で低信号にならない場合があり、留意すべき所見と考えられる。また、腫瘍生検で胆汁栓がみられ胆汁排泄障害を伴うHCCでは、典型的HCCであってもEOB・プリモビスト造影MRIで高信号であった症例があり、胆汁産生や胆汁分泌障害を合併したHCCでは、肝細胞相が低信号とならない場合があることに注意が必要である。

血流パターンとEOB・プリモビスト肝細胞相の関連

当院でEOB・プリモビスト造影MRIが導入されてから診断された肝腫瘍性病変108例についてダイナミックCTスキャンの動脈相が高・等・低吸収と、平衡相で高・等・低吸収になった例でEOB・プリモビスト肝細胞相の低信号の比率を調べた(図9)。動脈乏血かつ門脈乏血結節(Type 2)ではほとんどEOB・プリモビスト肝細胞相で低信号となり、動脈等吸収で門脈乏血性結節(Type 3)では7割が、動脈高吸収で門脈乏血性の典型的HCC結

節(Type 4)では96%がEOB・プリモビスト肝細胞相で低信号となり、門脈血流が低下した結節ではEOB・プリモビスト肝細胞相は多くの場合で低信号となり、HCCの早期発見に有用と考えられた。

一方、動脈多血性で門脈等血流の場合(Type X)には約半数がEOB・プリモビスト肝細胞相で低信号となり、HCCの早期発見が可能であるが、残り半数はEOB・プリモビスト肝細胞相が等～高信号となり、HCCではないと診断できると考えられる。したがって、EOB・プリモビストは動脈血流が乏血になる時点で低信号となることが多く、門脈乏血になったら肝細胞相で低信号となりHCCと診断できると考えられる。

肝腫瘍病理組織所見で確定診断が得られた結節に関するEOB・プリモビストの感度・特異度

肝腫瘍性結節で種々の画像検査が行われ、組織生検を行い確定診断が得られた例について、EOB・プリモビスト肝細胞相の感度と特異度を調べた(図10)。

病理学的にHCCと診断された結節12例中11例がEOB・プリモビスト肝細胞相で低信号となり、感度は91.7%で

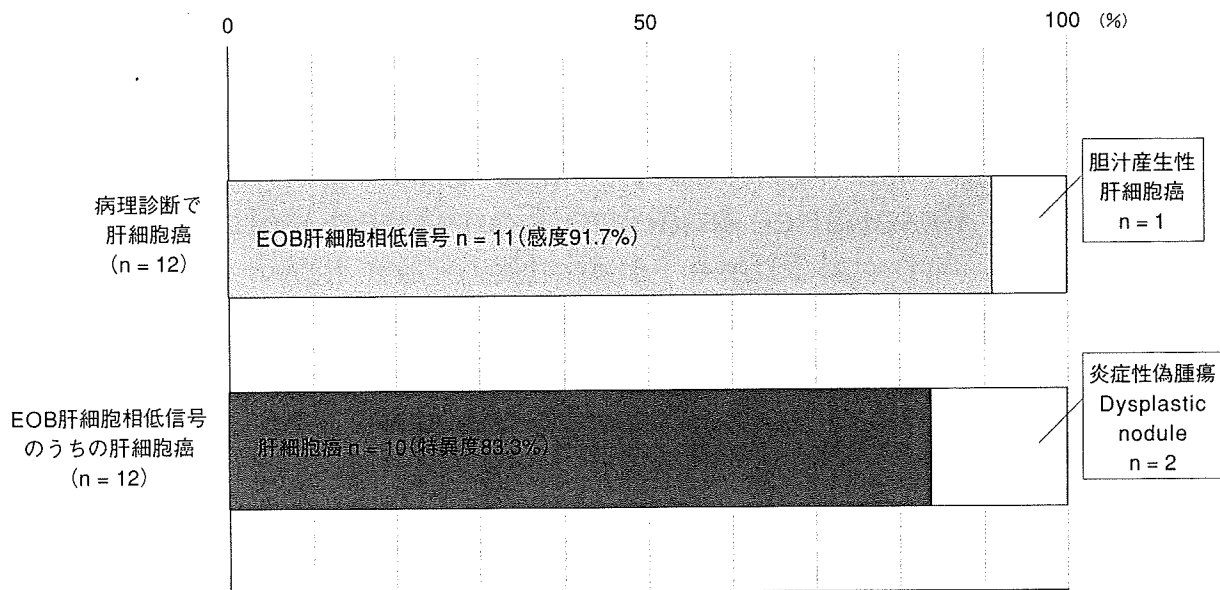


図10 腫瘍病理所見によって確定診断が得られた症例のEOB・プリモビスト肝細胞相低信号の感度と特異度 (n = 12)

あった。HCCと診断されたが低信号とならなかったのは胆汁産生性HCCの症例であった。一方、EOB・プリモビスト肝細胞相で低信号となりHCCと診断されたのは、12例中10例で、特異度は83.3%であった。低信号であったがHCCではなかった症例は、炎症性偽腫瘍の1例と、dysplastic noduleであった。むろん腫瘍生検を施行した例は早期HCCが疑われ診断困難であった症例のみを対象としているため、典型例を含んだ場合には感度や特異度はもっと向上すると考えられる。

これらの解析から、EOB・プリモビスト造影の肝細胞相の低信号結節は、HCCと診断できる可能性が極めて高いが、胆汁産生がみられる例や胆汁排泄障害を有する例では低信号にならないことを留意すべきである。また、EOB・プリモビスト肝細胞相で低信号であっても、炎症性偽腫瘍などHCCでない可能性もあり、血流所見など他の画像診断の所見をあわせて診断する必要がある。

【参考文献】

1) Marchal G, Zhang X, Ni Y, et al: Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magn Reson Imaging* 11: 665-674, 1993

2) Fujita M, Yamamoto R, Fritz-Zieroth B, et al: Contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in MR imaging of hepatocellular carcinoma in mice: a comparison with supermagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 6: 472-477, 1996

3) Jung G, Breuer J, Poll LW, et al: Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 47: 15-23, 2006

4) Saito K, Kotake F, Ito N, et al: Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 4: 1-9, 2005

5) Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al: Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 200: 59-67, 1996

6) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al: Assessment of Kupper cells by ferumoxides-enhanced MR imaging is beneficial for diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparison of pathological diagnosis and perfusion patterns assessed by CT hepatic arteriography and CT arteriography. *Hepatol Res* 27: 196-204, 2003

7) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al: Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: corelation with histological grading. *Hepatology* 32: 205-212, 2000

Efficacy of Double–Arterial Phase Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid–Enhanced Liver Magnetic Resonance Imaging Compared With Double–Arterial Phase Multi–Detector Row Helical Computed Tomography

Hiroyuki Akai, MD,† Shigeru Kiryu, MD,§ Hidemasa Takao, MD,† Taku Tajima, MD,†
Jyunji Shibahara, MD,‡ Hiroshi Imamura, MD,|| Norihiro Kokudo, MD,*
Masaaki Akahane, MD,† and Kuni Ohtomo, MD†

Objective: To evaluate the efficacy of double–arterial phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid–enhanced magnetic resonance imaging (MRI) using 3-dimensional gradient-echo sequences compared with double–arterial phase multi–detector row helical computed tomography (CT).

Methods: This study included 15 patients with 24 surgically proven hepatocellular carcinomas. Dynamic MRI and CT were evaluated by 2 observers using a 4-point scale. We compared the scores of double–arterial phase MRI and CT for each observer and determined whether a significant difference existed.

Results: Using MRI, 83% and 79% of the lesions were considered hypervascular by the two observers versus 88% for both observers using CT. The difference between MRI and CT was not significant.

Conclusions: Double–arterial phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid–enhanced MRI is as useful as double–arterial phase multi–detector row helical CT for detecting the hypervascularity of hepatocellular carcinoma.

Key Words: gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA), hepatocellular carcinoma (HCC), magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT)

(*J Comput Assist Tomogr* 2009;33: 887–892)

Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) is a recently developed liver-specific T1 contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI).^{1,2} The agent enables liver-specific MRI (ie, a hepatocyte phase), increasing the detection of focal liver lesions.³

Hepatocellular carcinoma (HCC) is usually a hypervascular lesion,^{4,5} and detecting the hypervascularity of the lesion is important in making the diagnosis of HCC. A double–arterial phase study is reported to improve the detection rate of hypervascular HCC with both computed tomography (CT) and

MRI,^{6–8} but no double–arterial phase Gd-EOB-DTPA–enhanced MRI study had been reported.

Because the volume of Gd-EOB-DTPA injected is smaller (eg, 6.0 mL/60 kg of body weight for a dose of 25 μ mol/kg) than those of extracellular gadolinium chelates (12.0 mL/60 kg of body weight for a dose of 100 μ mol/kg), some concern exists that Gd-EOB-DTPA may show weaker enhancement. In published reports, the arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTPA–enhanced MRI study tends to show a low detection rate of hypervascularity in HCC.^{9–11} However, in those reports, the dynamic study was performed using a 2-dimensional (2D) gradient-echo sequence, so only a single arterial phase was used.

Based on recent studies, 3D gradient-echo techniques have several advantages over 2D gradient-echo techniques.^{12,13} By enabling the acquisition of contiguous, thinner slice images in a shorter time, 3D methods facilitate the detection of smaller lesions.

Accordingly, this study investigated the efficacy of double–arterial phase Gd-EOB-DTPA–enhanced MRI using the liver acquisition with volume acceleration (LAVA) sequence, which is a 3D T1-weighted fast spoiled gradient-echo pulse sequence with fat suppression, for detecting the hypervascularity of HCC compared with double–arterial phase multi–detector row helical CT. In addition, we assessed whether Gd-EOB-DTPA–enhanced MRI can be used as an alternative to dynamic CT in the clinical diagnosis of HCC.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twenty-five consecutive patients who had undergone surgical resection of HCC at our institution from July to October 2008 were prospectively enrolled in this study. Of these, 10 patients were excluded. Gadolinium-EOB-DTPA–enhanced MRI could not be performed on 2 patients with asthma and 7 patients who had a prior injection of iodized oil (Lipiodol) in the lesion; the 7 patients were excluded because the signal intensity might have been affected in a dynamic study. Surgery could not be performed fully in 1 patient because of a massive intraoperative hemorrhage, and this patient was excluded because no pathological proof was obtained. As a result, 15 patients (12 men and 3 women; age range, 48–78 years; mean age, 65 years) with 24 pathologically proven HCCs (size range, 6–105 mm; mean size, 25 mm) were enrolled. The patients weighed

From the *Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Departments of Surgery, †Radiology, and ‡Pathology, Graduate School of Medicine, §Department of Radiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo; and ||Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Received for publication January 5, 2009; accepted February 19, 2009.
Reprints: Hiroyuki Akai, MD, Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan (e-mail: hakai-ky@umin.ac.jp).

We have not received any funding for research on this paper.
Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins

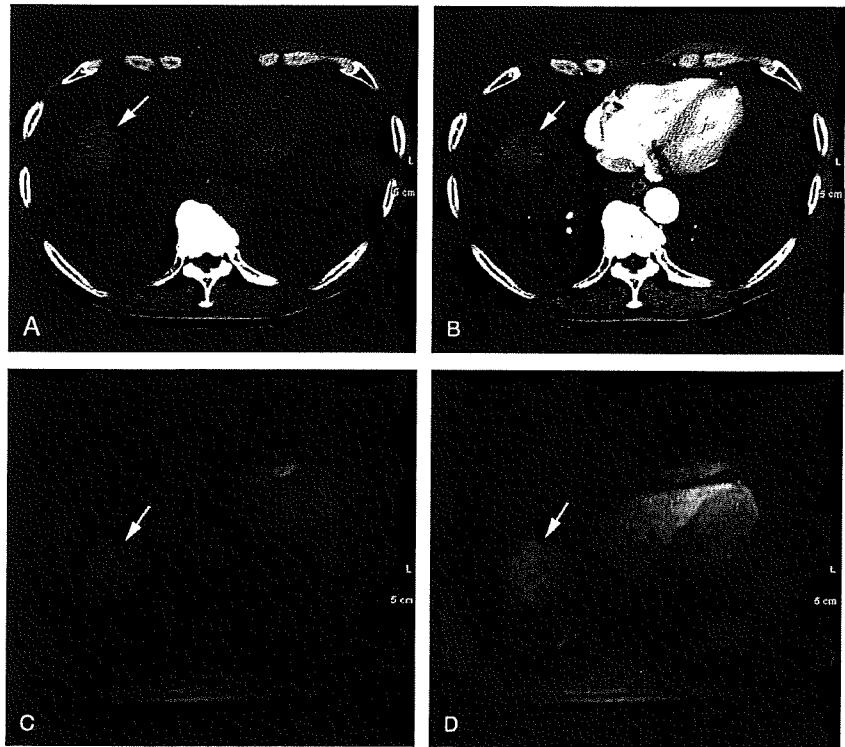


FIGURE 1. Computed tomographic and MR images of a 71-year-old man with HCC in segment 8 of the liver. Plain CT (A) shows a hypodense mass in segment 8 of the liver. No apparent enhancement is seen in the LAP (B). On MRI, no lesion was detected on either the precontrast LAVA imaging (C) or the LAP (D). This lesion was scored 1 on CT and MRI.

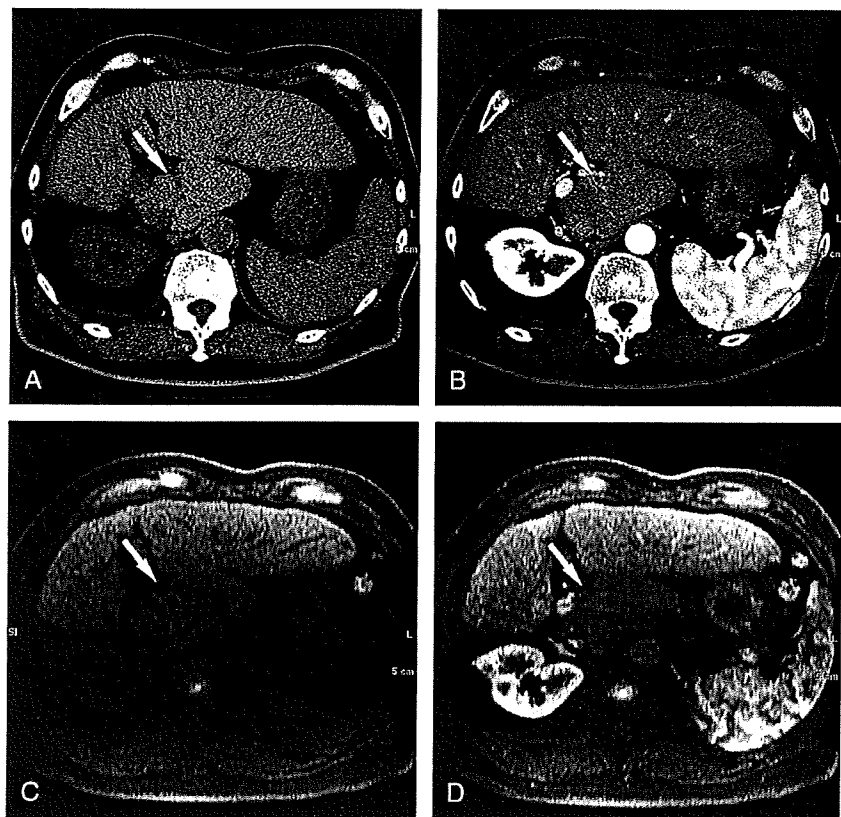


FIGURE 2. Computed tomographic and MR images of a 59-year-old man with HCC in segment 1 of the liver. No lesion is seen on plain CT (A) or LAP (B), so the lesion was scored 1 on CT. In the precontrast LAVA imaging (C), a hypointense mass can be seen in segment 1 of the liver. In the LAP (D), no lesion is apparent, suggesting that the lesion was enhanced during the LAP more strongly than the surrounding liver parenchyma. This suggests hypervascularity, and the lesion was scored 2.

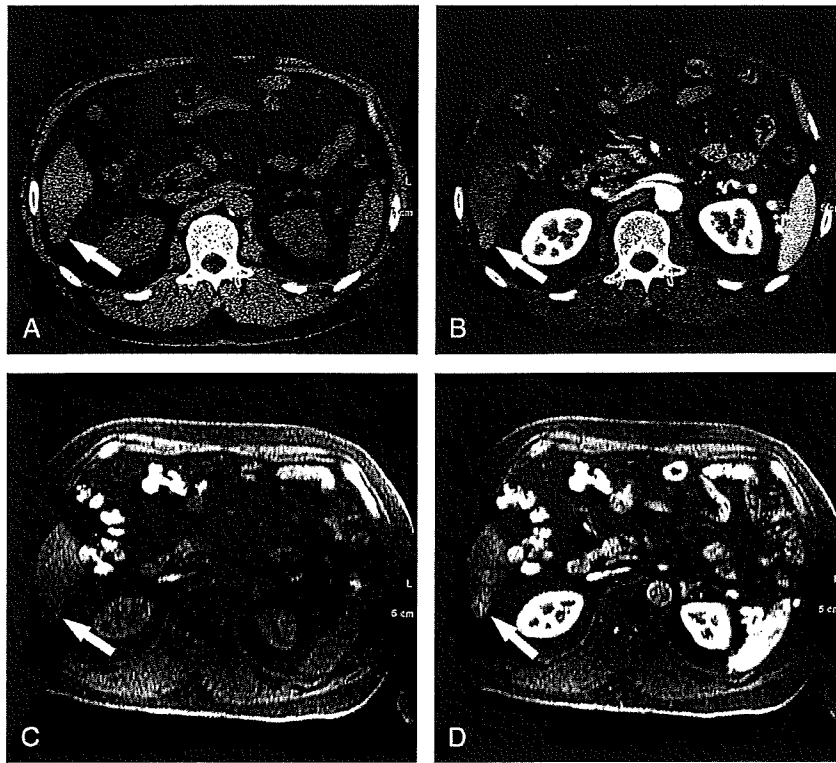


FIGURE 3. Computed tomographic and MR images of a 67-year-old man with HCC in segment 6 of the liver. Plain CT (A) shows a slightly low-density mass, and the lesion is slightly hyperdense compared with the surrounding liver parenchyma during the LAP (B) and was scored 3. The precontrast LAVA imaging (C) also shows a small low-intensity mass in segment 6 of the liver. The lesion is slightly hyperintense compared with the surrounding liver parenchyma during the LAP (D), and was also scored 3 on MRI.

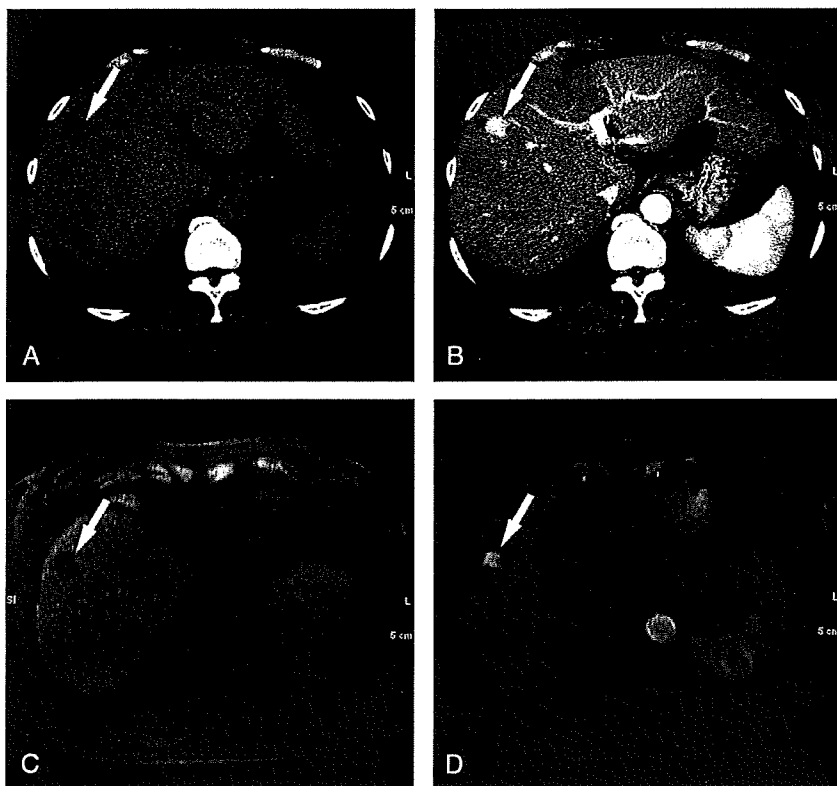


FIGURE 4. Computed tomographic and MR images of a 61-year-old man with HCC in segment 8 of the liver. The plain CT (A) and precontrast LAVA imaging (C) show a hypodense/intense mass in segment 8 of the liver. During the EAP of CT (B) and MRI (D), strong homogeneous enhancement is seen, and the lesion was scored 4 on both CT and MRI.