

高感度 AFP-L3 測定法の肝癌早期診断における役割、および組織所見との対比

研究分担者 青柳 豊 （新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授）

研究要旨 AFP-L3 の新しい高感度測定法である μ -TAS 法（Micro-total analysis system ; Wako 純薬工業株式会社）について、肝癌 295 例、慢性肝疾患 350 例を対象に、その診断能について評価した。結果、AFP-L3 の Cut off 値を 7%とした場合、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 60.0%/90.3%/76.4%/83.9%/72.8%であった。また、AFP 5ng/ml 未満症例での AFP-L3 測定可能例 AFP 2.0-2.9ng/ml ; 11.8%、3.0-3.9ng/ml ; 25.0%、4.0-4.9ng/ml ; 58.3%であり、AFP が極めて低濃度であっても AFP-L3 の正確な評価が可能であり、HCC 診断に寄与していることが確認された。複数マーカーによる診断能評価（カットオフ値は AFP 20ng/ml、 μ -TAS AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml）では、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 82.9%/81.1%/81.9%/79.0%/84.6%と良好な診断能であることを確認した。

外科切除された HCC 273 例における組織分化度と AFP、AFP-L3、PIVKA-II（カットオフ値はそれぞれ 20ng/ml、7%、PIVKA-II 40mAU/ml）の陽性率を比較検討した。結果、いずれのマーカーも HCC 分化度が低くなると陽性率が上がる傾向を示すが、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8%であったのに対し、 μ -TAS AFP-L3 は 19.2%であり高分化 HCC 症例に対しての診断能向上を認めた。肝細胞癌切除後の重要な予後因子とされる病理学的脈管浸潤を有さない 67 例症例における、生命予後予測因子を Cox モデルにて解析した結果、年齢 ($p=0.01$) と μ -TAS AFP-L3 ($p=0.008$) が有意な予後因子として上げられた。

A. 研究目的

フコシル化 AFP (AFP-L3) は肝細胞癌 (HCC) のスクリーニングおよび予後予測に用いられている。また、我々は、生命予後予測因子としての AFP-L3 は、AFP 濃度高値 HCC 患者群よりも AFP 濃度低値群において、より顕著であることを確認している。(Hepatol Res, 37:914-22, 2007)。この知見は、臨床で遭遇する AFP 濃度低値 HCC 患者に対する AFP-L3 の正確な評価の必要性を示すものである。

今回、Wako 純薬工業株式会社より開発された全自動マイクロチップ電気泳動イムノアッ

セイシステムである μ -TAS 測定法 (Micro-total analysis system) の臨床的有用性について検討を行ったので報告する。HCC の早期診断と予後予測における AFP-L3 の役割を明確にすることは、HCC 患者の治療入院期間の短縮、結果としての在院日数の短縮や医療費削減へ寄与するものと考えられる。

B. 研究方法

1) 1999 年 4 月から 2009 年 10 月に新潟大学医学部附属病院で HCC と診断された 295 例を対象とした。対照患者は同期間に慢性肝疾

患 (CLD) と診断された 350 例とした。HCC 患者の治療前血清と対照 CLD 患者血清中の AFP (ng/ml)、AFP-L3 (%) および PIVKA-II (mAU/ml) 値を μ -TAS 法で測定し以下の項目について評価した。

- ① AFP、AFP-L3 の診断能。
 - ② AFP 10ng/ml 未満症例での AFP-L3 測定可能例の検討。
 - ③ AFP、AFP-L3 および PIVKA-II による複数マーカーを用いた HCC 診断能。
- 2) 外科切除された HCC 273 例 (新潟大学 88 例、日本大学 87 例、東京医科歯科大学 42 例、東京大学 41 例、兵庫医科大学 15 例) を対象に以下の検討を行った。

- ① 切除組織所見と AFP、AFP-L3、PIVKA-II (カットオフ値はそれぞれ 20ng/ml、7%、PIVKA-II 40mAU/ml) の陽性率を比較検討した
- ② 新潟大学の外科切除された肝細胞癌症中、病理学的脈管浸潤を有さない 67 例において、生命予後に影響を与える因子を解析

した。
(倫理面への配慮)

患者血清は研究利用目的を説明した上で、本人の同意のもと採取しており、対象症例のデータは連結可能匿名化を行った上で解析を行っている。

C. 研究成果

1)-①; HCC 295 例と CLD 300 例の背景因子を表 1 に示す。表 2 に μ -TAS AFP、表 3 に μ -TAS AFP-L3 の HCC 診断能を示す。

μ -TAS AFP では、Cut off 値を 20ng/ml とした場合、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 62.0%/91.4%/78.0%/85.9%/74.1%であった。一方、 μ -TAS AFP-L3 では、Cut off 値を 7%とした場合、陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 60.0%/90.3%/76.4%/83.9%/72.8%であった。上記、カットオフ値で良好な HCC 診断能であることが確認された。

表 1

患者背景

	HCC (n=295)	BLD (n=350)
年齢 median (range)	70 (38 - 89)	60 (16 - 86)
性別 (女性/男性)	95/200	196/154
背景肝		
HBsAg (+)	69	81
Anti-HCV (+)	172	167
AIH	4	19
PBC	3	51
Alcoholic	27	17
NASH	7	11
Others	13	5
Plt ($\times 10^4$ /mm ³)		
<10/>10	128/167	67/283
Child-Pugh 分類		
A/B/C	193/85/13	246/22/12
腫瘍進展度 (肝癌規約)		
I/II/III/IV	43/104/119/29	

BLD; benign liver disease

表 2

 μ TAS AFP

Cut off (ng/ml)	感度 (%)	特異度	正診率	陽性適中率	陰性適中率
10	72.9	84.9	79.4	80.2	78.8
15	65.8	88.9	78.3	83.3	75.5
20	62.0	91.4	78.0	85.9	74.1

表 3

 μ TAS AFP-L3

Cut off (%)	感度 (%)	特異度	正診率	陽性適中率	陰性適中率
1	87.5	73.7	80.0	73.7	87.5
3	83.4	75.1	78.9	73.9	84.3
5	70.2	83.1	77.2	77.8	76.8
7	60.0	90.3	76.4	83.9	72.8
9	51.5	93.1	74.1	86.4	69.5
10	47.5	96.0	73.8	90.9	68.4

表 4

 μ TAS AFP 10ng/ml未満症例中のAFP-L3 測定可能(>0.5%)症例

AFP ng/ml	HCC (n=80)
0.3-0.9	
1.0-1.9	0.0% (0/5)
2.0-2.9	11.8% (2/17)
3.0-3.9	25.0% (2/8)
4.0-4.9	58.3% (7/12)
5.0-5.9	50.0% (5/10)
6.0-6.9	83.3% (5/6)
7.0-7.9	85.7% (6/7)
8.0-8.9	100% (7/7)
9.0-9.9	100% (8/8)

1)-② ; AFP 10ng/ml 未満症例での AFP-L3 測定可能例 (>0.5%以上) を表 4 に示す。AFP 2.0-2.9ng/ml で 11.8%、3.0-3.9ng/ml で 25.0%、4.0-4.9ng/ml では 58.3% であり、AFP が極めて低濃度であっても AFP-L3 の正確な評価ができ、HCC 診断に寄与していることが確認された。

1)-③ ; 複数マーカーによる診断能評価では、AFP 20ng/ml、 μ TAS AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml のいずれか陽性の場合の HCC 診断における陽性率/特異度/正診率/陽性適中率/陰性適中率は 82.9%/81.1%/81.9%/79.0%/84.6% と良好な診断能であり、同時測定の意味を確認した。

2)-① ; 外科切除された HCC 273 例の背景因子を表 5 に示す。腫瘍分化度、脈管浸潤、肝内転移と AFP、AFP-L3、PIVKA-II 陽性率をそれぞれ図 1、図 2、図 3 に示す。いずれのマーカーも HCC 分化度が低くなると陽性率が上昇したが、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8% であったのに対し、 μ TAS AFP-L3 は 19.2% であり高分化 HCC 症例に対しての μ TAS AFP-L3 の診断能向上を認めた。 μ TAS 法の AFP、AFP-L3、PIVKA-II における腫瘍分化度別、脈管浸潤別、肝内転移別の陽性率に有意な差は認めなかった。

表 5

肝癌切除273例 患者背景

年齢 median (range)	68 (33 - 83)
性別 (男性/女性)	197/76
背景肝 (HBV/HCV/Alcohol/Other)	55/159/17/42
Child-Pugh 分類 (A/B/C)	247/22/1
腫瘍進展度 (I/II/III/IV)	77/127/64/5
背景肝線維化因子 (F0/1/2/3/4)	5/19/40/23/77
腫瘍径 median (range)	25 (6-120)
個数 (単発/多発)	200/73
肉眼分類	
小結節境界不明瞭型	15
単純結節型	175
単純結節周囲増殖型	63
多結節癒合型	19
浸潤型	1

図 1

腫瘍分化度とマーカー陽性率

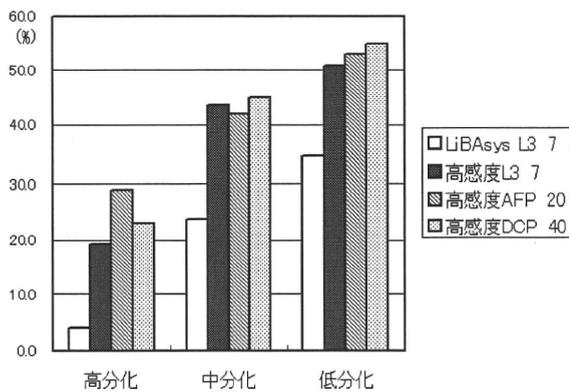


図 2

脈管浸潤とマーカー陽性率

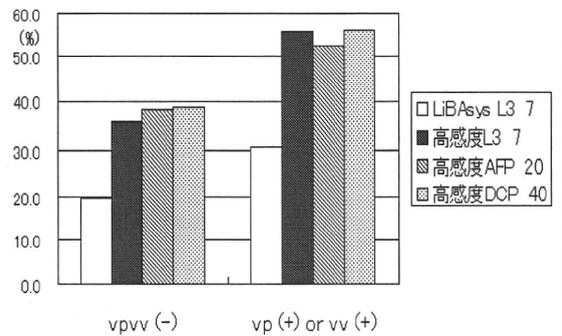
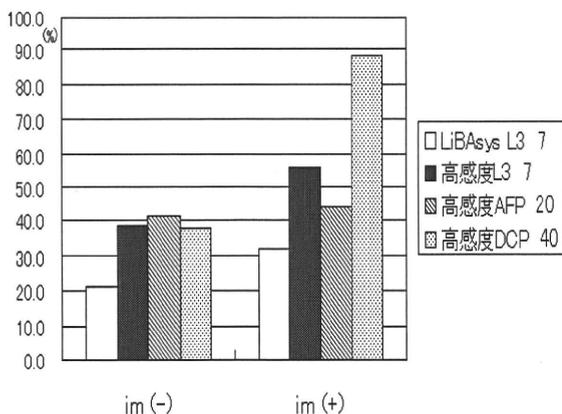


図 3

肝内転移とマーカー陽性率



2)-②;肝細胞癌切除後の重要な予後因子とされる病理学的脈管浸潤を有さない 67 例症例における、生命予後予測因子を Cox モデルにて解析した。検討項目を年齢、性別、Child-Pugh 分類、AFP (<20ng/ml or ≥20ng/ml)、AFP-L3 (<7% or ≥7%)、PIVKA-II (<40mAU/ml or ≥40mAU/ml)、最大腫瘍径 (mm)、腫瘍個数 (単発 or 多発)、組織分化度 (高分化 or 中分化 or 低分化)、組織学的肝内転移 (無 or 有)として評価した結果、年齢 (p=0.01) と μ -TAS AFP-L3 (p=0.008) が有

意な予後因子として上げられた(表 6)。更に、AFP-L3 の多寡(7%)により 2 群に分けて累積生存率を Logrank 検定で比較した結果、AFP-L3 7%以上の群に累積生存率の有意 ($p=0.014$) な低下を認めた(図 4)。

D. 考察

フコシル化 AFP (AFP-L3) は肝細胞癌 (HCC) で特異的に上昇し、HCC のスクリーニングおよび予後予測に用いられている。今年度も、昨年引き続き AFP-L3 の新しい高感度測定法である μ -TAS 法の臨床的有用性について

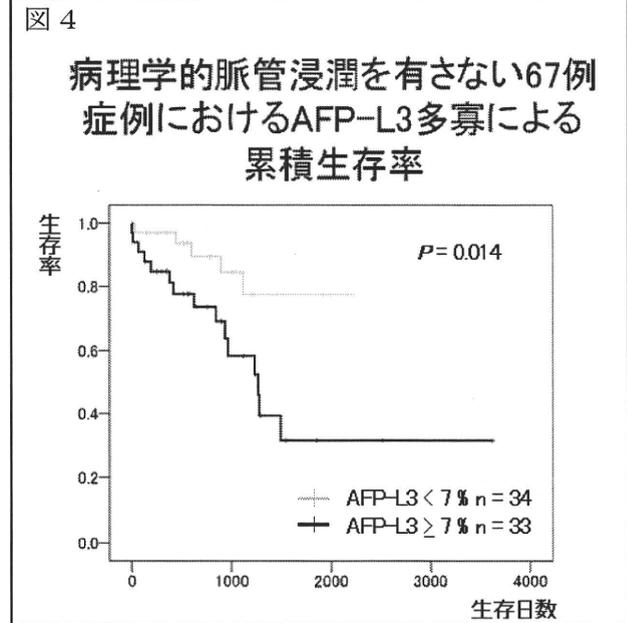


表 6

Cox回帰分析

Variables	Hazard ratio (95% CI)	P-value
年齢 (years)	1.078 (1.018 - 1.141)	0.010
μ TAS AFP-L3 (<7%/≥7%)	3.980 (1.440 - 10.998)	0.008

Stepwise 変数減少法(尤度比)

検討した。結果、AFP が 10ng/ml 以下の極めて低濃度であっても μ -TAS 法では AFP-L3 の正確な評価ができ、HCC 診断に寄与していることが確認された。更に、AFP は 20ng/ml、AFP-L3 は 7%まで、カットオフ値を下げた場合でも、良好な HCC 診断能であることが確認された。現在、肝癌診療ガイドラインでは AFP 200ng/ml、AFP-L3 15%、PIVKA-II 40mAU/ml 以上で HCC 存在を疑い、造影 CT もしくは造影 MRI を施行することが推奨されているが、今回の結果から、HCC スクリーニングならびに予後予測には、AFP 濃度に関わらず μ -TAS AFP-L3 測定を試みることを推奨されることが考えられた。また、スクリーニングの際のカットオフ値として、AFP 20ng/ml、AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml まで下げることが可能で

あると考えられたが、カットオフ値設定に関しては、今後も多施設・多数例での検討が必要であると思われる。

外科切除された HCC 273 例の切除組織所見と AFP、AFP-L3、PIVKA-II の陽性率を比較検討した結果、高分化 HCC では、従来測定法である LiBASys AFP-L3 の陽性率が 3.8%であったのに対し、 μ TAS AFP-L3 は 19.2%であり高分化 HCC 症例に対しての μ TAS AFP-L3 の診断能向上が確認された。また、肝細胞癌切除後の重要な予後因子とされる病学的脈管浸潤を有さない症例群において、 μ -TAS AFP-L3 が有意な生命予後予測因子であることが確認され、AFP-L3 による HCC の malignant potential 評価が可能であった。

E. 結論

HCC スクリーニングでは AFP 濃度に関わらず μ -TAS AFP-L3 を測定することが推奨され、と考えられ、各腫瘍マーカーのカットオフ値として、AFP 20ng/ml、AFP-L3 7%、PIVKA-II 40mAU/ml まで下げることが可能であると考えられた。従来の LiBASys 測定法に比し、 μ TAS AFP-L3 は高分化 HCC 症例に対する診断能の向上が確認された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, **Aoyagi Y**. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci*. 2010 Jul;55(7):2095-101.
2. Korita P, Wakai T, Shirai Y, Matsuda Y, Sakata J, Takamura M, Yano M, Sanpei A, **Aoyagi Y**, Hatakeyama K, Ajioka Y. Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 2010 Apr;23(4):965-72.
3. Ohkoshi S, Yamagiwa S, Yano M, Takahashi H, Aoki YH, Matsuda Y, **Aoyagi Y**. Very-Low-Dose Pegylated Interferon a2a Plus Ribavirin Therapy for Advanced Liver Cirrhosis Type C: A Possible Therapeutic

Alternative without Splenic Intervention.

Case Rep Gastroenterol. 2010 Jul 28;4(2):261-266.PMID: 20805953

[PubMed]Free PMC ArticleFree textRelated citations

4. Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Kikuchi T, Nomoto M, **Aoyagi Y**. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 21;16(23):2918-25.
 5. Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Suda T, Satomura S, **Aoyagi Y**. Clinical Advantage of Highly Sensitive On-Chip Immunoassay for Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec;55(12):3576-83. Epub 2010 Apr 21.
 6. Kawai H, Nomoto M, Suda T, Kamimura K, Tsuchiya A, Tamura Y, Yano M, Takamura M, Igarashi M, Wakai T, Yamagiwa S, Matsuda Y, Ohkoshi S, Kurosaki I, Shirai Y, Okada M, **Aoyagi Y**. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis *World J Hepatol* 2011 January 27; 3(1): 15-23
 7. **Aoyagi Y**, Tamura Y, Suda T, EDITORIAL, History and recent progress in evaluation of the fucosylated alpha-fetoprotein fraction, *J Gastroenterol Hepatol*, 2011 in press.
2. 学会発表
1. 田村康, 五十嵐正人, 川合弘一, 須田剛士,

青柳豊;肝細胞癌サーベイランスにおける
低濃度域AFPの臨床的意義 肝臓学会
2010.5.28

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌の再発予測分子マーカーの探索

研究分担者 田中 博（東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部 教授）

研究要旨 ミラノ基準内の肝細胞癌治療切除症例に対し、再発の危険因子について臨床病理学的に解析した。癌部・非癌部における遺伝子発現をマイクロアレイにより網羅的に解析し、非癌部における再発予測因子として CYP1A2 を同定した。ティッシュマイクロアレイを用いた免疫染色によるバリデーションを行い、臨床病理学的因子と CYP1A2 の発現を組み合わせた多変量解析により、CYP1A2 の有意性を示した。

A. 研究目的

肝細胞癌の早期再発は患者予後の規定因子として重要であるが、非癌部の分子生物学的意義には不明な点が多い。本研究では肝細胞癌の早期再発について癌部および非癌部の網羅的遺伝子発現パターンの解析を行った。

B. 研究方法

ミラノ基準内の肝細胞癌治療切除症例を用いて、臨床病理学的に解析した。また、癌部 78 検体および非癌部 49 検体における遺伝子発現をマイクロアレイにより網羅的に解析し、臨床病理学的因子との比較検討を行った。

候補遺伝子の選定には、(1) 70%以上で発現、(2) 無再発期間に対する Cox 比例ハザードモデルにより $p < 0.01$ 、(3) 再発群と無再発群で 2 倍以上の発現差、(4) 癌部と非癌部で Wilcoxon の符号付き順位検定で $p < 0.01$ かつ 2 倍以上の発現差、(5) 癌部と非癌部、再発群と無再発群において変動の傾向性が一致、の 5 条件を設定した。

C. 研究結果

遺伝子発現解析により、非癌部における CYP1A2 が再発予測マーカーとして有用であることが分かった。さらに、本研究において他施設共同で収集した 227 症例の非癌部のティッシュマイクロアレイを用いて CYP1A2 の免疫

染色を行った。臨床病理学的因子と CYP1A2 を組み合わせ、再発予測モデルをロジスティック回帰により検討したところ、変数選択法により多発性と CYP1A2 発現の 2 つが選択されたが、有意となったものは CYP1A2 のみであった ($p = 0.018$)。

D. 考察

ミラノ基準内の肝細胞癌の再発危険因子として、CYP1A2 を同定した。CYP1A2 は酸化ストレスに関与する遺伝子であるが、CYP1A2 の遺伝子発現量と関連する遺伝子機能を探索したところ、ペルオキシソーム関連遺伝子群との強い関連が認められた。したがって、CYP1A2 の低下とペルオキシソームの活性低下により、再発症例の非癌部では強い酸化ストレスが発生している可能性がある。

E. 結論

CYP1A2 は、super high risk group を特定するスクリーニング法としても重要である可能性がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshitake K, Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Murakata A, Matsumura S, Mitsunori Y, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Importin- α 1 as a Novel Prognostic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011. (in press)
2. Murakata A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2011;**253**:94-100.
3. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J. Gastroenterol.* 2010;**45**:656-65.
4. Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis* 2010;**31**:504-11.
5. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y,

Watanabe T, Azuma S, Sekine-Osajima Y, Kakinuma S, Tsuchiya K, Enomoto N, Tanaka H, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J. Gastroenterol.* 2010;**45**:523-36.

6. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* 2010;**147**:405-14.

2. 学会発表

1. 茂櫛 薫, 田中真二, Mahmut Yasen, 野口典男, 入江 工, 工藤 篤, 中村典明, 稲澤 譲治, 田中 博, 有井滋樹. 肝細胞癌の早期再発を予測する非癌部遺伝子発現プロファイル, 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 山形国際ホテル, 2010 年 5 月 27 日~28 日(口頭発表)

H. 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌診断におけるソナゾイド造影超音波の果たす役割
—Gd-EOB-DTPA 造影 MRI との位置づけを中心に

研究分担者 森安史典（東京医科大学 消化器内科 教授）

研究要旨 病理学的に肝細胞癌もしくは dysplastic nodule (DN)と診断され、当院で EOB-MRI、CEUS、CTHA/CTAP を 1 カ月以内に施行した 58 例 83 結節について検討した。早期濃染の検出はいずれも同等であった。EOB-MRI(肝細胞相), CEUS(Kupffer 相), CTAP の造影効果では、EOB-MRI が最も優れ、次に CTAP、CEUS の順であった。EOB-MRI 動脈相で非多血性、肝細胞相で低信号となる 36 結節中 15 結節（42%）が中・低分化型肝細胞癌で、CEUS による分化度診断が有用であった。

A. 研究目的

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI(EOB-MRI)は肝細胞癌、特に早期肝細胞癌の検出において最も検出率の高いモダリティと考えられている。今回、肝細胞癌診断におけるソナゾイド造影超音波（CEUS）の意義について検討した。

B. 研究方法

2008 年 1 月から 2009 年 4 月までに、病理学的に肝細胞癌もしくは dysplastic nodule (DN)と診断され、当院で EOB-MRI、CEUS、CTHA/CTAP を 1 カ月以内に施行した 58 例 83 結節を対象とした（DN 3 結節、高分化型肝細胞癌 31 結節、中分化型肝細胞癌 38 結節、低分化型肝細胞癌 11 結節）。（1）早期濃染検出能の比較、（2）EOB-MRI(肝細胞相), CEUS(Kupffer 相), CTAP の造影効果の比較、（3）EOB-MRI 動脈相で非多血性、肝細胞相で低信号となる結節の評価について検討した。（倫理面への配慮）

本臨床研究はヘルシンキ宣言を遵守して実施している。さらに、担当医師は本試験実施

に際し、試験内容について被験者本人に十分説明し、本試験への参加について、被験者本人の自由意志による同意を文書で得ている。

C. 研究概要

全対象患者の平均年齢は 68 ± 11 歳（男/女 = 36/22）。平均結節径は 18 ± 10 mm であった。

（1）早期濃染検出能の比較では、EOB-MRI 44 結節（53%）、CEUS 46 結節（55.4%）、CTHA 47 結節（56.7%）であった。（2）EOB-MRI(肝細胞相), CEUS(Kupffer 相), CTAP の造影効果の比較では、EOB-MRI 77 結節（92.8%）、CEUS 44 結節（53.0%）、CTAP 57 結節（68.7%）であった。（3）EOB-MRI 動脈相で非多血性、肝細胞相で低信号となる結節は 35 症例 36 結節に認められた。この中には 15/36(42%)の中・低分化型肝癌が含まれていたが、その多くが CEUS 動脈相で hyper か Kupffer 相で hypo となり、その拾い上げが可能であった（感度,特異度=53.3%,66.7%）。

D. 考察

EOB-MRI の肝細胞癌検出感度は非常に高く、肝細胞結節の拾い上げに有用と考えられた。一方、分化度の評価には、CEUS を加えて評価することが必要と考えられた。

E. 結論

CEUS は、EOB-MRI で検出された肝細胞結節の分化度の評価に有用であった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照。

G. 研究発表

1.論文発表

なし。

2.学会発表

1. EOB-MRI 時代におけるソナゾイド造影超音波の意義（第 28 回超音波ドプラ研究会（2010.3.20）東京）
2. 肝細胞癌診断におけるソナゾイド造影超音波の果たす役割—Gd-EOB-DTPA 造影MRIとの位置づけを中心に（第 52 回日本消化器病学会大会・第 14 回日本肝臓学会大会合同（2010.10.14）横浜）

H. 知的財産の出願・登録状況

（予定を含む。）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし。

肝細胞癌(HCC)患者における腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3、PIVKA-II、GP73）の有用性

研究分担者 川崎誠治（順天堂大学 肝胆膵外科 教授）

研究要旨 肝細胞癌(HCC)肝切除例で、従来あるいは新規の腫瘍マーカーであるAFP,AFP-L3,PIVKA-II,GP73の測定意義を検討した。術前(全症例)および術後（半年間無再発症例の術後一月後の値）でのマーカー値の推移を比較・検討した。PIVKA-IIはAFPやAFP-L3より単独では優れたマーカーであったがこれらは相補的であった。PIVKA-IIそしてAFPは腫瘍の浸潤・進展を表していた。AFP-L3は腫瘍の再発を早期に示唆していた。GP73は有用な腫瘍マーカーではなかった。

A. 研究目的

肝細胞癌(HCC)肝切除例において、腫瘍マーカーとして用いられている、あるいは新規マーカーとして提唱されているAFP,AFP-L3,PIVKA-II, Golgi protein 73 (GP73)の測定意義を検討した。

B. 研究方法

HCC 治癒肝切除症例 96 例で術前及び術後一月（術後半年無再発例 77 例）で上記マーカー値を検討した。1)マーカー値の相互関係、2)治療効果判定の指標、3)病理組織学的所見との関連、4)術後マーカー陽性例におけるその後の再発リスクについて検討した。

（倫理面への配慮）

患者様の実体験的には通常の診療行為以上の負担はない。研究プロトコールは施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究概要

1)術前のマーカー値には、AFP と AFP-L3 および GP73 の自己抗原と自己抗体に相関が認

められたが（Sperman 相関係数：0.83 および 0.48）、他の組み合わせには相関を認めなかった。2)判定は、全 96 例の術前のマーカー値と半年以内無再発であった 77 例の術後 1 カ月のマーカー値を基に ROC 曲線を作成し、曲線下面積（AUROC）により行った。GP73 は術前後で有意な変化を示さず以降の解析から除外した。AFP、AFP-L3、PIVKA-II、AFP & AFP-L3 コンビネーションのそれぞれの AUROC(95% C.I.)は 0.64 (0.56-0.72)、0.63 (0.55-0.71)、0.79 (0.73-0.86)、0.63 (0.55-0.71)であった。3)PIVKA-II 高値は腫瘍径、脈管浸潤、肝内転移、腫瘍細胞の分化度に関連していた。AFP 高値とこれらの所見には、緩やかなものの同様の関連を認めたが、AFP-L3 高値との関連はみられなかった。4)再発リスクは術後半年以内再発のリスク比により検討した。AFP、AFP-L3、PIVKA-II のカットオフ値をそれぞれ 200 ng/mL、10%、60 mAU/mL（特異度 96.1-97.4%）に設定すると、リスク比はそれぞれ 2.5 (0.9-6.9)、5.0 (1.2-20.5)、2.1 (0.4-25.3)であった。

D. 考察

従来の HCC 腫瘍マーカーの検討はリスク症例において担癌症例と非癌症例のマーカー値の比較をしたものであった。もともと HCC は背景肝疾患の進行に伴いその発症頻度が高くなることが知られており（特に HCV 関連 HCC）、この様な cross-sectional study では癌に関連するマーカーとしての有用性と、背景肝疾患の進行のマーカーとしての有用性が区別できない。本研究で用いた方法は担癌と非癌症例の背景肝疾患その他の状況が同一であるため純粋にマーカーとしての有用性の検討が可能と考えられる。

E. 結論

PIVKA-II は AFP や AFP-L3 より単独で優れたマーカーであった。GP73 は腫瘍マーカーとしては有用ではなかった。PIVKA-II および AFP は腫瘍の浸潤・進展を表していた。AFP-L3 は腫瘍の再発を早期に示唆するものであった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiyama Y, Ishizaki Y, Imamura H, Sugo H, Yoshimoto J, Kawasaki S. Effects of intermittent Pringle's manoeuvre on cirrhotic compared with normal liver. **Br J Surg**.2010;97(7):1062-9.

2. Omori S, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Imamura H, Yamataka A, Kawasaki S. Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in children. **J Pediatr Surg**.2010;45(3):545-8.
3. 川崎誠治, 石崎陽一. 【臨床医学の展望】肝・胆道・膈外科学. **日本医事新報**. 2010;4480:52-57.
4. 石崎陽一, 川崎誠治. 肝臓手術における手技・手術の実際拡大後区域切除. **外科治療**.2010;103(5):495-500.
5. 川崎誠治. 【第6章肝癌の治療】A. 総論. **肝癌診療マニュアル第2版**.日本肝臓学会編. 医学書院. 2010;60-64.

2. 学会発表

1. 川崎誠治. 肝後区域切除術. 第110回日本外科学会定期学術集会, 名古屋, 2010.4.10 (特別ビデオセッション)

H. 知的財産の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

- ・肝細胞癌における MRI T2 強調像および拡散強調像と悪性度の対比
- ・肝細胞癌における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と肉眼病理所見との対比
- ・肝細胞癌の動脈性 vascularity 描出能における EOB-MRI と dynamic CT との比較

研究分担者 角谷 眞澄（信州大学 画像医学講座 教授）

研究要旨 新しい診断法・診断機器により、臨床に有用な肝癌早期発見システムの構築を目的とした研究である。具体的には、画像（細胞外液性造影剤および胆道排他性造影剤を用いた造影 MRI や動注 CT）と病理組織所見との対比および画像による経過観察を行うことで悪性度との関連性を推察し、新しい肝細胞癌の診断基準あるいはアルゴリズムを作成する。

A. 研究目的

年間約 4 万人が死亡している肝疾患は我が国の国民病であり、その多くがウイルス性慢性肝障害を基盤とする肝細胞癌（肝癌）である。高度危険群が明らかになりつつあるが、適切な治療時期を失した患者も多く、より精緻で効率の良い早期診断法の開発が喫緊の課題である。新しい画像診断法・診断機器により臨床に有用な肝癌早期発見システムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 磁気共鳴診断法 (MRI) 拡散強調像の信号強度と肝硬変に伴う結節性病変の悪性度との関連を手術・生検標本における組織所見と対比する。その結果から、早期肝細胞癌診断における診断的意義を検討する。
- 2) MRI における新しい肝胆道系造影剤 (EOB) による造影所見と手術・生検所見を対比し、肝硬変に伴う肝細胞性結節の悪性度との関連を検討する。その結果から、早期肝細胞癌診断における診断的意義を検討する。
- 3) 手術・生検で確認された早期肝細胞癌・肝細胞癌の診断能（検出能および質的診断能）を超音波検査（造影超音波検査を含む）、dynamic CT、従来の MRI（T1 強調像、T2 強調像、dynamic MRI）、動注 CT（経動脈性門脈造影下 CT:CTAP、肝動脈造影下 CT:CTHA）と上記の新しい MRI 診断法との間で比較する。

波検査（造影超音波検査を含む）、dynamic CT、従来の MRI（T1 強調像、T2 強調像、dynamic MRI）、動注 CT（経動脈性門脈造影下 CT:CTAP、肝動脈造影下 CT:CTHA）と上記の新しい MRI 診断法との間で比較する。

- 4) 非組織診断例では、経過観察（1 年以上）と画像所見の組み合わせによる臨床診断をゴールドスタンダードとして、3) の検討を行う。
- 5) これらの検査はすべてを行う必要はない。MRI の新しい診断法が施行された前後 1 ヶ月以内に行われた画像診断法を比較検討の対象とする。
- 6) 画像所見の解析は各施設の複数の専門家（少なくとも 1 名は放射線科専門医）で行いそれを基本的に採用するが、必要に応じて本プロジェクトにおける専門家で総合的に判定する。

C. 研究概要

- 1) 多施設より提供された DICOM ファイルを解析したところ、T2 強調像の評価は可能であったものの、拡散強調像に関しては施設間パラメーターの違いにより解析困難であった。従って、拡散強調

像については、パラメーターが統一されている金沢大学と信州大学の症例に限って検討した。

2) 1) と同様に、撮像法やパラメーターの違いにより信号強度に関する詳細な検討は困難であった。したがって、Gd-EOB-DTPA (以下 EOB) 造影 MRI 肝細胞造影相所見から肉眼病理所見を推測できるかどうかについて、具体的には、EOB 造影 MRI 所見から類推した肉眼所見と肉眼病理所見を対比検討した。

3) EOB による造影 MRI は、肝細胞相で高い病変検出能を示すが、EOB は従来の Gd 製剤より Gd 含有量が 1/4 量と少ないため、動脈相での早期濃染の描出が不良である可能性がある。そこで、EOB による dynamic MRI (EOB-MRI) が、肝細胞癌 (HCC) の動脈性 vascularity の描出に有用であるか否かを、dynamic CT との比較で検討した。

4~6) 経過観察例に関する臨床研究に関しては、現在解析中である。

D. 考察

1) において、T2 強調像に関しては中分化肝細胞癌の信号強度が高分化肝細胞癌よりも高いという結果が得られ、従来の報告と同様の結果が得られた。その他の悪性度では統計学的有意差は認められなかった。拡散強調像の信号強度と病理学的悪性度との関係については、一定の傾向が認められなかった。過去の報告でも、装置やパラメーターの違いで異なる結果が報告されており、これに準ずる結果となったものと思われる。今回の検討の問題点として、内部不均一な結節の扱いも問題となった。したがって、現在、自験例において、MRI の信号強度と免疫染色を含めた詳細な病理組織像とを比較検討中である。

2) の EOB 造影 MRI から類推された肉眼所見は、肉眼病理像とおおむね一致していた。しかしなが

ら、小結節境界不明瞭型については、ほとんどが EOB 造影 MRI にて単結節境界明瞭型とされており、過大評価される可能性が示唆された。最も正診率が高い組織型は多結節癒合型であったが、単結節周囲増殖型と鑑別困難な例もみられた。肉眼病理所見の類推は予後の推定にもつながることから、EOB 造影 MRI は治療方針決定に際して有用な情報を付加することができると考えられる。3) の肝細胞癌における動脈性 vascularity の描出に関して、EOB-MRI は dynamic CT と同等の描出能を示した。5mm 以下の結節では dynamic MRI の描出能が dynamic CT に劣る傾向もみられたが、これは現在 dynamic MRI のスライス厚が dynamic CT のスライス厚よりも厚いことが一つの要因となっている可能性がある。最近では、MRI でも 3D シークエンスによる薄いスライス厚による撮像が可能となってきており、さらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

肝細胞癌の単純 MRI における信号強度は、T2 強調像では中分化肝細胞癌が高分化肝細胞癌よりも高いが、拡散強調像では一定の傾向は認めない。EOB 造影 MRI の所見から、肝細胞癌の肉眼病理所見を類推可能である。EOB による dynamic MRI は dynamic CT と同等の検出能を有する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 角谷真澄：第 15 章 消化器機能検査 腹部 (肝・胆・膵) 画像検査. 金井正光監 奥村伸生, 戸塚 実、矢富 裕編：臨床検査法提

- 要 第 33 版、2010 ; pp1364-12388, 金原出版, 東京
2. 藤永康成, 角谷真澄 : 上腹部 脂肪を含む肝腫瘍. 画像診断、2010 ; 30 : 552-553
 3. 柳澤 新, 藤永康成, 角谷真澄 : 上腹部 早期濃染を呈する肝腫瘍. 画像診断、2010 ; 30 : 554-555
 4. 大彌 歩, 藤永康成, 木藤善浩, 上田 仁, 角谷真澄 : 肝腫瘍の造影 3 T MRI. INNERVISION、2010 ; (2010 年 8 月号) : 82-87
 5. Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Matsushita T, Ohya A, Kitou Y, Ueda H. Hepatic venous phase of the liver is already affected by hepatobiliary uptake of Gd-EOB-DTPA: comparison between Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA in dynamic MRI on 3.0-T apparatus. Eur Radiol 2010; 20 supplement 1: S52
2. 学会発表
 1. Yamada A, Ueda K, Kurozumi M, Kawakami S, Fujinaga Y, Kadoya M: Quantitative evaluation of segmental liver reserve after transcatheter arterial chemoembolization by user of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. RSNA 2010(Chicago), 2010.11.29
 2. Yamada A, Hara T, Li F, Kadoya M, Doi K: Computerized analysis of function using gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. RSNA 2010(Chicago), 2010.11.29
 3. 山田 哲, 上田和彦, 丸山 舞, 小松大祐, 黒住昌弘, 川上 聡, 藤永康成, 角谷真澄 : Gadoxetate Disodium 造影 MRI による定量的肝機能評価. 第 17 回肝血流動態イメージ研究会 (横浜), 2011.1.29
- H. 知的財産の出願・登録状況
該当無し

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

EOB 造影 MRI 肝細胞相で高信号を呈する肝腫瘍性病変の検討

研究分担者 泉 並木（武蔵野赤十字病院 消化器科 副院長・部長）

研究要旨 Gd-EOB-DTPA は肝細胞に特異的に取り込まれる MRI 用造影剤であり、肝細胞相で陰影欠損があれば早期肝細胞癌の診断に有用である。しかし、肝細胞相で高信号を呈した場合の鑑別診断については、明らかにされていない。ダイナミック CT スキャン、造影超音波、Gd-DTPA 造影 MRI と肝腫瘍生検のすべてを施行した結節について解析し、EOB 肝細胞相で高信号であった結節の意義を解析した。17 結節中 7 結節が動脈多血性でこのうち 5 例が肝細胞癌であった。動脈乏血性結節が 11 結節みられたが、FNH など全例良性結節であった。EOB が高信号の場合には肝細胞癌であることはまれである。

A. 研究目的

わが国では B 型・C 型肝炎ウイルス感染が肝細胞癌の 8 割以上を占め、生命予後が悪い原因となっている。B 型・C 型慢性肝炎や肝硬変の場合に、定期的な腹部超音波や造影 CT スキャンまたは MRI が行われ早期に肝細胞癌を発見する対策が行われている。腹部超音波などで小さい結節が発見された場合に、肝細胞癌か否かを鑑別することが重要な課題である。Gd-EOB-DTPA は肝細胞に特異的に取り込まれる MRI 用造影剤であり、肝細胞相で欠損となった場合には、肝細胞癌と診断されることが多い。しかし、Gd-EOB-DTPA で高信号となった場合の鑑別診断については十分な検討がなされていない。そこで、われわれの施設で経験した Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で高信号となった肝腫瘍性病変を解析し、他の画像診断や病理学的所見と対比して検討した。

B. 研究方法

武蔵野赤十字病院において Gd-EOB 造影

MRI が可能になった 2007 年から 2010 年までに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行し、肝細胞相高信号であった 18 結節を対象にした。これらの結節を、ソナゾイドを用いた造影超音波、ダイナミック CT(MDCT)と腫瘍生検を行った病理所見と対比して検討した。ソナゾイド造影超音波は、静脈注射直後の血管相を観察し、さらに 10 分以上経過後の Kupffer1 相を検討した。腹部超音波ガイド肝腫瘍生検を実施して、病理所見との対比を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究概要

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の T1 強調画像に

て高信号を呈する結節が 18 結節みられた。このうち 7 例が MDCT にて動脈相多血性結節であり、全例肝細胞癌であった。成因として 4 例が C 型肝炎ウイルス、1 例が B 型肝炎ウイルス感染であり、2 例がアルコール性肝障害であった。7 例全例がソナゾイド造影超音波の Kupffer 相で欠損がみられ、Kupffer 細胞の減少が推定された。2 例が手術をうけ、4 例がラジオ波焼灼術、1 例が肝動脈塞栓術にて治療された。病理組織所見が得られた 4 例は、いずれも高分化型肝細胞癌の所見であった。

一方、動脈乏血性結節が 11 例みられ、すべてソナゾイド造影超音波で動脈乏血性と判定された。また、Kupffer 相ではいずれも等エコー結節であった。経過観察を行っているが、1 例で腫瘍が消失し、他の 10 例では不変であり、悪性所見はみられなかった。

D. 考察

B 型・C 型肝炎ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害では肝細胞癌を合併することが多く、定期的な腹部超音波や造影 CT スキャンあるいは MRI が施行されている。微少な結節が発見される場合が多く、肝細胞癌か否かの鑑別診断が重要である。最近、肝細胞に特異的に取り込まれる MRI 用の Gd-EOB-DTPA 造影剤が使用できるようになり、静注 10 分以降の肝細胞相で低信号となれば肝細胞癌である可能性が高いと報告されている。とくに、動脈乏血性腫瘍の鑑別診断において重要な役割をはたしている。

しかし、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で高信号を呈した場合の鑑別診断については解析が充分なされていない。今回の解析で、EOB 肝

細胞相で高信号であっても、動脈多血性腫瘍であった場合には肝細胞癌であることが多かった。しかし、動脈乏血性結節では 11 例中肝細胞癌であった例はなかった。動脈多血性かつ Gd-EOB-DTPA 肝細胞相で高信号の結節は、肝細胞癌膜上の transporter である OATP 1 が高発現していることが報告されている。今回の検討では、Gd-EOB-DTPA 肝細胞相で高信号であった結節で動脈多血性であった場合には、肝細胞癌であることが多かった。これらの結節は、ソナゾイド造影超音波の Kupffer 相で欠損所見となり、肝細胞癌に合致する所見であった。したがって、鑑別にはソナゾイド造影超音波の Kupffer 相が有用と考えられた。しかし、Gd-EOB-DTPA の肝細胞相で高信号であっても、動脈乏血性であれば肝細胞癌はなかった。そこで、乏血性結節で Gd-EOB-DTPA の肝細胞相が高信号であれば、肝細胞癌は否定的と言える。これらの所見をもとに、早期の乏血性肝腫瘍診断のアルゴリズムを作成していくことが重要であると考えられた。

E. 結論

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相 T1 強調画像で高信号結節は、動脈多血性の場合には肝細胞癌である可能性がある。しかし、高信号結節であっても、動脈乏血性であれば、肝細胞癌は否定的であると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Izumi N. Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26S 1:115-22.
2. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518-27.
3. Izumi N. Diagnosis and treatment algorithm of the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline. *Oncology* 2010;78:78-86.
4. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res* 2010;40:870-7.
5. Kudo M, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, Izumi N. Park JW, Poon RT, Sakamoto M. Liver cancer working

group report. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:i19-27.

2.学会発表

1. 安井 豊, 土谷 薫, 佐藤光明, 玉城信治, 平山慈子, 田中智大, 上田 研, 葛谷貞二, 中西裕之, 板倉 潤, 松永光太郎, 瀧 和博, 朝比奈靖浩, 泉 並木. EOB-MRI 肝細胞相低信号の乏血性肝腫瘍における Sonazoid 造影超音波所見と Kupffer 細胞の多寡の比較による生物学的悪性度の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月, *肝臓*; 51:A399・2010.
2. 安井豊, 土谷薫, 泉並木. 肝細胞癌の生物学的悪性度診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI・sonazoid 造影超音波の臨床的有用性. 第 14 回日本肝臓学会大会ワークショップ. *肝臓* 51s : A491, 2010.

H. 知的財産の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし。
- 2.実用新案登録
今回の研究では予定なし。
- 3.その他
今回の研究ではなし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発

研究分担者 高山 忠利（日本大学 医学部消化器外科 教授）

研究要旨 1)術前画像から肝細胞癌の形態を定量化し腫瘍悪性度との関連性を評価した。CT から得られた肝細胞癌輪郭像を画像解析し特徴量の定量化に成功した。特徴量と予後の関連性を検討中である。2)高感度 AFP-L3 分画は肝細胞癌術後に低下を示した。

A. 研究目的

- (1) 術前 CT 画像より肝細胞癌の形態を定量化する。さらに悪性度との関連性を検討する。
- (2) 高感度 AFP-L3 分画の意義を明らかにする。

B. 研究方法

- (1) 術前 CT 画像より腫瘍の輪郭像を抽出し定量化できるか検討する。さらに定量化された結果と腫瘍悪性度との関連性を比較する。
- (2) 術前術後に測定された高感度 L3 のデータと切除標本から得られた腫瘍因子との関連性を検討する。

（倫理面への配慮）

日本大学臨床研究審査委員会の承認を得た上で、患者の個人情報に配慮し画像、臨床データを取り扱った。

C. 研究概要

- (1) 2007年1月から2009年7月に肝切除を施行された肝細胞癌203例を対象に術前CTの腫瘍輪郭像をトレースし、画像解析を行った。腫瘍輪郭のくぼみ部分に関して周囲長、面積、深さ、個数などの特徴を数量化できた。形態の特徴量として分離度が良いものは「くぼみ面積の癌の面積に対する比率：中央値

0.007[0-0.942]」と「くぼみ深さのくぼみ底辺に対する比率にくぼみ面積比率を乗じたもの：中央値 0.004[0-1.060]」であった。これらの数値が大きいものは予後不良の傾向があり、さらに症例数の集積が必要である。現在、トレースのオート化を検討中である。

- (2) 術後に高感度 AFP-L3 分画の低下が認められた。高感度 AFP-L3 分画、総 AFP、PIVKA-II において最も予後を反映したものは総 AFP であったが観察期間が短いため、さらに追跡が必要である。

D. 考察

- (1) 肝癌形態の定量化結果に基づいて術式の選択や補助療法の是非について検討する必要性がある。
- (2) 高感度 AFP-L3 分画と予後については継続時に観察が必要である。

E. 結論

- (1) 術前 CT 画像から肝癌形態の定量化に成功した。
- (2) 高感度 AFP-L3 分画は術後に低下しており治癒切除の判定因子として有用な可能性が示唆された。