

Table 1 Bモード所見

主分類	細分類	形状	境界・輪郭	腫瘍辺縁	腫瘍内部	後方エコー	付加所見
肝細胞癌	結節型 (2 cm 以下)	円形, 類円形	やや不明瞭, 整	辺縁低エコー帯 (頻度少)	エコーレベルはさまざま (mosaic pattern を認めることもある)	不変～時に増強	bright loop
	結節型 (2 cm を越える)	円形, 類円形	明瞭, 整	薄い辺縁低エコー帯 (ハロー)	mosaic pattern, nodule in nodule, (大きさや分化度により異なる)	増強	外側エコーの増強
	塊状型	不整形	不明瞭		エコーレベルはさまざま		門脈や肝静脈の腫瘍栓を有する場合がある
肝内胆管癌 (胆管細胞癌)		不整形	不明瞭		エコーレベルはさまざま 血管が腫瘍を貫く		末梢胆管の拡張を認める場合がある。また末梢胆管の拡張のみで腫瘍が描出されない例もある
転移性肝腫瘍		不整形で、小さなものは円形	明瞭, 時に不明瞭, 不整 (あらい凹凸)	厚い辺縁低エコー帯 (bull's eye pattern, target pattern)	高エコー, 低エコー, 中心部に無エコー域, 石灰化		cluster sign, strong echo, 全肝で多数の結節が見られることが多い
肝細胞腺腫		円形, 類円形	明瞭, 整		エコーレベルはさまざま 隔壁を認めない		腫瘍内出血は低エコー, 脂肪変性は高エコー
肝血管腫		円形, 類円形	明瞭, 不整 (細かい凹凸)	辺縁に高エコー帯を認めることもある (marginal strong echo)	高エコー型, 辺縁高エコー型, 混在型, 低エコー型に分けられる		chameleon sign, wax and wane sign, disappearing sign
限局性結節性過形成 (FNH)		不整形	不明瞭		低～高エコーさまざま, 中心部高エコー		--

4. 存在部位診断

- 1) 小さな腫瘍では Couinaud²⁾ の区域で記述する。また, 2 区域にまたがるような腫瘍の場合, 多くの部分を占める区域を先に記載しその残りの区域を記載する (例: S_7-S_8 にかけて腫瘍が存在し S_7 が主体の場合には $S_{7,8}$ とし S_8 が主体の場合には $S_{8,7}$ とする)。
- 2) 大きな腫瘍では Healey³⁾ の区域で記述する。
- 3) Healey の区域間に存在する腫瘍では, 肝静脈や門脈との立体的位置関係につき記述する。
- 4) Couinaud の上下区域の診断に迷う場合は, Healey の区域門脈枝の何番目の枝によって支配されているかを記述する。門脈枝の分岐が複雑な場合は図示する。

5. 質的診断

腹部超音波検査には肝腫瘍診断の役割として存在診断に加えて質的診断がある。

質的診断には①Bモード所見, ②ドブラ所見, ③造影所見の3種類あり, それぞれの役割は異なる。

鑑別診断に必要な代表的な所見をそれぞれについて, 主に肝細胞癌, 肝内胆管癌 (胆管細胞癌), 転移性肝腫瘍, 肝細胞腺腫, 肝血管腫, 限局性結節性過形成 (FNH) の6疾患について以下に記載する。

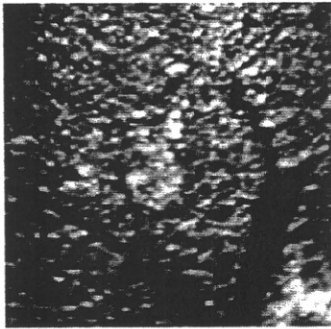
5.1 Bモード所見

超音波検査所見の基本となる。Table 1 に示すごとく, 形状, 境界・輪郭, 腫瘍辺縁, 腫瘍内部, 後方エコー, 付加所見から鑑別診断を行う。肝細胞癌においては結節型, 塊状型の肝細胞癌が対象である⁴⁾。

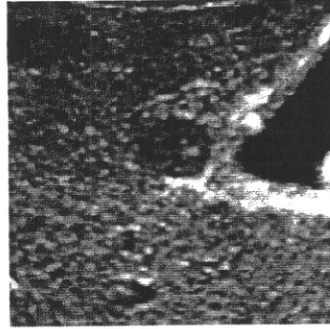
注1) いずれも典型的な所見を示した。転移性肝腫瘍 (癌) は上皮性, 非上皮性を区別していな

参考図

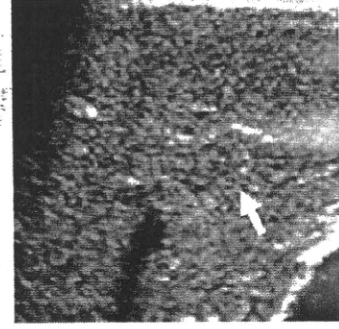
肝細胞癌



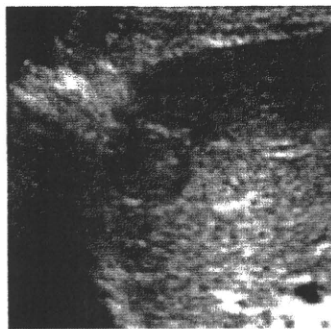
高エコー（結節型）



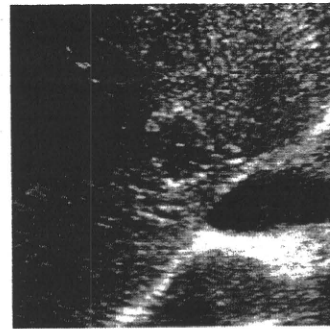
低エコー（結節型）



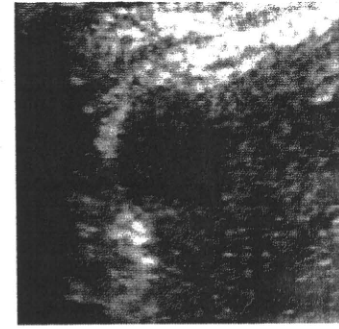
等エコー（結節型）



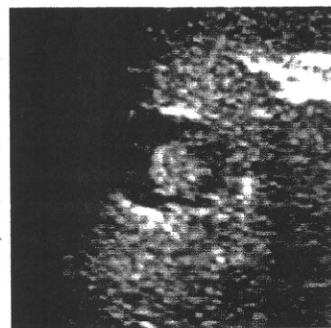
辺縁低エコー（結節型）



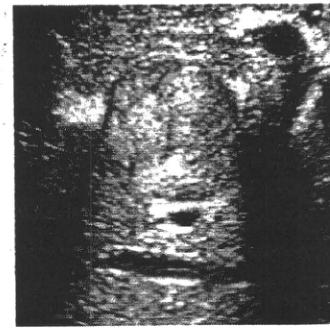
bright loop（結節型）



hump sign（結節型）



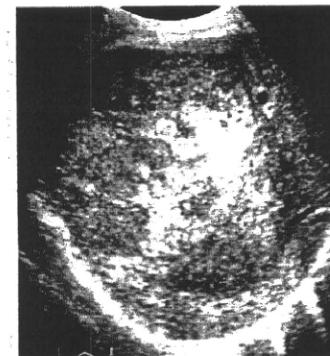
nodule in nodule



mosaic pattern



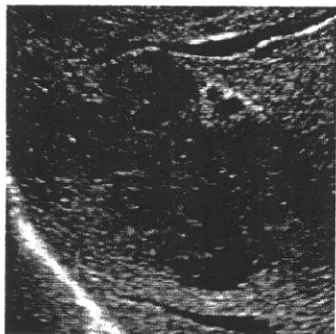
門脈腫瘍塞栓



塊状型

参考図

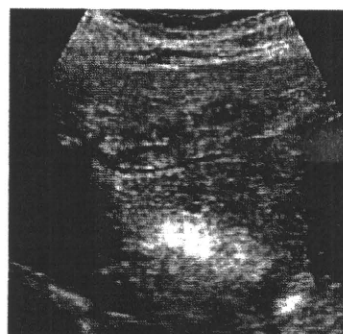
肝内胆管癌（胆管細胞癌）



境界不明瞭結節

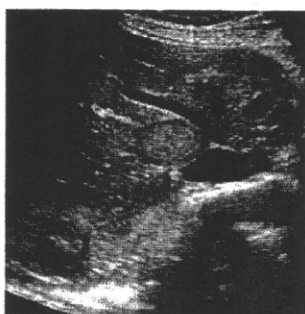


末梢胆管の拡張

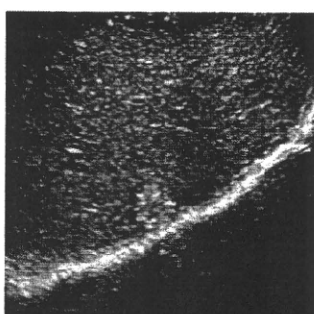


腫瘍を貫く血管

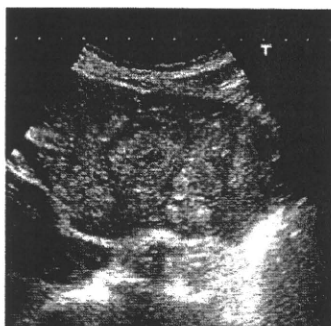
転移性肝腫瘍



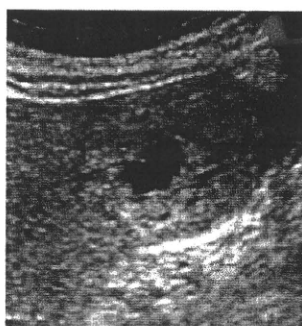
bull's eye pattern



高エコー



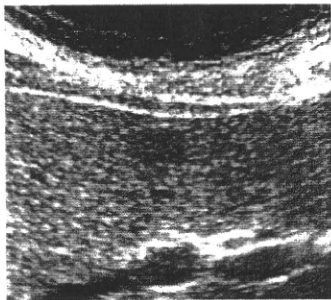
cluster sign



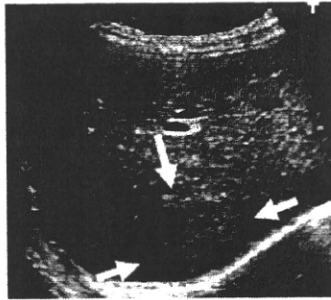
中心部に無エコー域

参考図

肝細胞腺腫

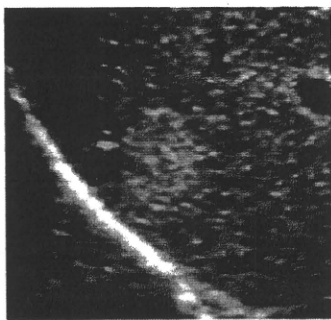


低エコー

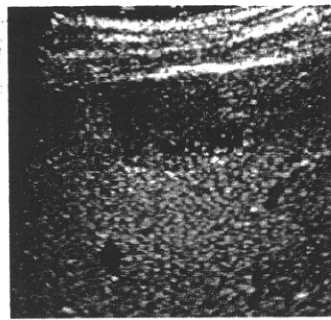


等エコー

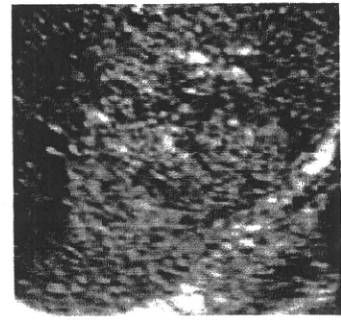
肝血管腫



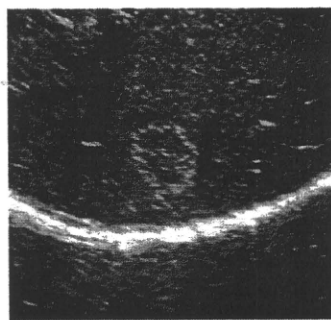
高エコー



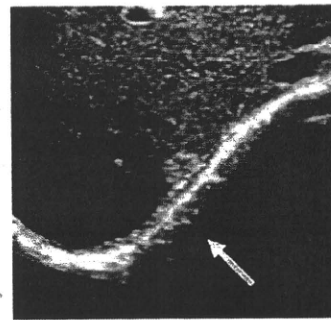
低エコー



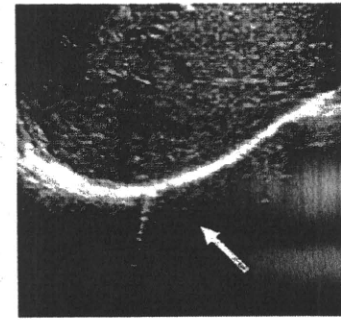
混合エコー



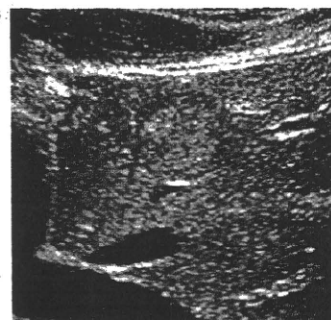
辺縁高エコー帯



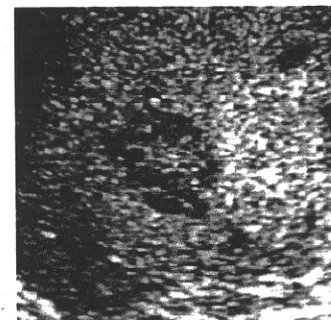
chameleon sign



限局性結節性過形成 (XXX)



高エコー



中心高エコー

いため腫瘍としたが、主に胃癌や大腸癌などの消化器系の癌の典型像を示す。

- 注2) 腫瘍の大きさは質的診断において間接所見であるが、腫瘍の内部構造とは密接な関係があると考えられるので肝細胞癌の結節型においてのみサイズ別に代表する所見を記載した。
- 注3) 随伴所見や特徴的な形態変化は間接所見であるが、質的診断をするうえで重要な情報となりうるので付加所見として記載した。
- 注4) 肝細胞癌の肉眼分類として小結節境界不明瞭型、浸潤型、びまん型があるが、これらは腫瘤を形成せず、エコーレベルも肝実質との差が少なく存在が認識しにくいので診断基準からは除いた。しかし、びまん型や浸潤型は門脈や肝静脈の腫瘍栓を有する場合があります、この所見によって診断されることがある。小結節境界不明瞭型は組織学的には早期肝細胞癌に相当する。CTもしくはMRIなどの他の画像診断法の併用が必要となる。また、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型は

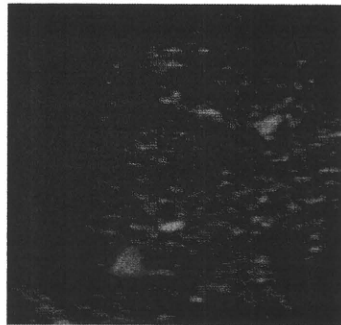
結節型として所見を記載した。

- 注5) 肝辺縁に存在する肝細胞癌では腫瘤の一部が肝表面より突出する所見 (hump sign) が認められることがある。
- 注6) 異型結節は基本的には肝細胞癌結節型 (2 cm 以下) の所見に類似し鑑別は困難である。
- 注7) 肝内胆管癌 (胆管細胞癌) には腫瘤形成型、胆管浸潤型、肝内胆管發育型があるが、ここで記載した所見は腫瘤形成型の所見である。

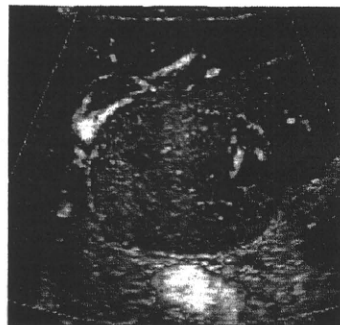
5.2 ドプラ所見

ドプラ所見は、Table 2 に示すように腫瘤内の血流の多寡、血管の走行、血流性状 (拍動波、定常波)、付加所見などと^{5,6)}、B モード所見と合わせて鑑別診断を行う。血流の方向についても評価することが望ましい。

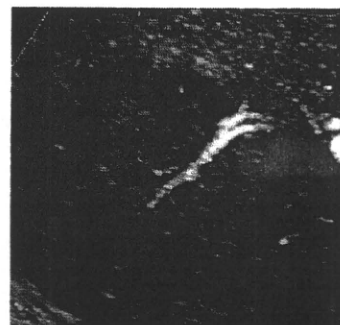
参考図



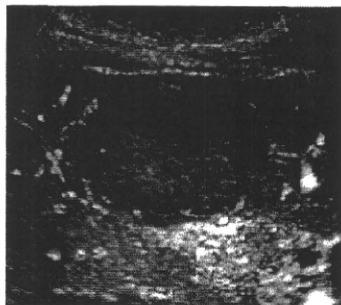
肝細胞癌 (2 cm 以下)



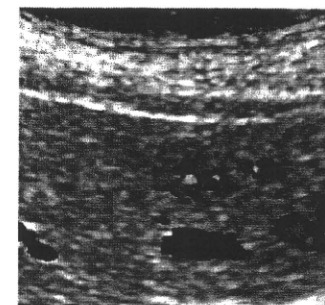
肝細胞癌 (バスケットパターン)



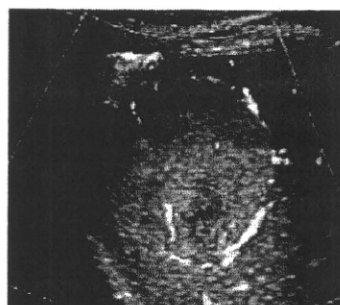
肝内胆管癌



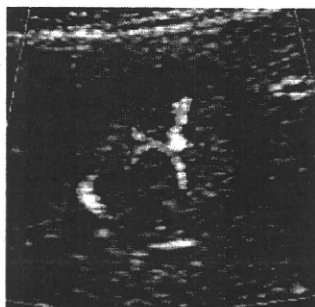
転移性肝腫瘍



肝細胞腺腫



肝血管腫



FNH

Table 2 ドプラ所見

主分類	細分類	血流の多寡	血管の走行	血流性状	付加所見
肝細胞癌	結節型 (2 cm 以下)	少ない	時に腫瘍内部および周辺に線状もしくは点状	定常性 時に拍動性	血流信号が認められないことが多い
	結節型 (2 cm を越える)	多い	バスケットパターン (周辺から中心に向かう)	拍動性 時に定常性	A-P shunt や腫瘍塞栓を認めることもある
	塊状型	多い	不整な血管, バスケットパターン	拍動性	門脈内に拍動流を認める場合腫瘍塞栓や A-P shunt をの存在を疑う。
肝内胆管癌 (胆管細胞癌)		少ない	腫瘍周辺に圧排 腫瘍内に既存血管の残存	拍動性 定常性	腫瘍周辺の一部のみ血流信号を認めることが多いが、内部でも見られる場合がある。
転移性肝腫瘍		少ない	腫瘍周辺に 圧排 腫瘍内に既存血管の残存	拍動性 定常性	腫瘍周辺部に血流信号を認めることが多いが、中心部はあまり認めない。原発巣によっては血流が多いことがある。
肝細胞腺腫		多い	腫瘍境界から取り囲むように 内部に細い血管が流入	拍動性 時に定常性	
肝血管腫		少ない	腫瘍辺縁部に点状	定常性 時に拍動性	A-P shunt を認めることもある。血流が豊富な場合がある。
限局性結節性過形成 (FNH)		多い	腫瘍中心部から流入し辺縁に広がる spoke-wheel pattern	拍動性	

注1) いずれも典型的な所見を示した。転移性肝腫瘍 (癌) は上皮性、非上皮性を区別していないため腫瘍としたが、主に胃癌や大腸癌などの消化器系の癌の典型像を示す。

注2) 肝細胞癌は腫瘍の大きさやパターンにより特有の血流パターンを示すため B モード所見の細分類を用いた。血流の方向を加味して解釈するのが望ましい。一部の肝細胞癌結節型 (2 cm 以下) は流入する定常性血流のみを認めることが多く、基本的には異型結節との鑑別は困難である。

注3) 肝内胆管癌 (胆管細胞癌) には腫瘍形成型、胆管浸潤型、肝内胆管発育型があるが、ここで記載した所見は腫瘍形成型のドプラ所見である。

5.3 造影所見 (時相, イメージの定義)

肝臓は肝動脈 (25 ~ 30%) と門脈 (70 ~ 75%) の2重の血行支配であり、超音波造影剤を静脈から投与すると3つのオーバーラップする時相 (phase, 造影超音波検査における造影剤投与後の経時的撮像タイミング) が観察される。時相に関しては以下の如く定義する。

血管相 (vascular phase, 造影超音波検査において造影剤が血管内に存在している時相) と後血管相 (post vascular phase, 血管内の造影剤濃度が十分に低下し、造影剤による血管の造影効果が失われた時相) に分類し、血管相はさらに、動脈優位相 (arterial [predominant] phase, 臓器実質および腫瘍が動

脈由来の造影剤により造影される時相) と門脈優位相 (portal [predominant] phase, 肝内門脈枝が造影された後肝実質が造影される時相) に分ける。動脈優位相では腫瘍内の血管構築像、腫瘍の灌流像が得られる。門脈優位相では腫瘍の造影剤の washout と肝実質相の染まりの輝度を比較する。動脈優位相で得られる画像を血管イメージ (vascular image) および灌流イメージ (perfusion image), 後血管相で得られる画像を後血管イメージ (post vascular image) と呼ぶ。各疾患の造影所見を Table 3 に示す。

注1) 血管相は質的診断を、後血管相は存在診断を主目的として使用される。

注2) 後血管イメージは、「クッパーイメージ (Kupffer image)」とも呼ばれるが、この点に関しては異論もあり今後の検討が必要である⁷⁻¹⁰⁾。

注3) 1つの目安であるが、動脈 (優位) 相は造影剤静脈内投与後約 30 秒まで、門脈 (優位) 相はそれ以後から約 120 秒まで、後血管相は約 10 分以降とされる。ただし、肝機能もしくは腫瘍の状態により個人差のあることには留意する¹¹⁾。

注4) いずれも典型的な所見を示した。転移性肝腫瘍は上皮性、非上皮性を区別していないため腫瘍としたが、主に胃癌や大腸癌などの消化器系の癌の典型像を示す。

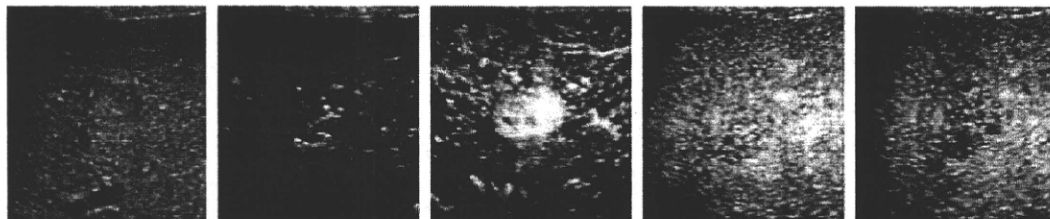
注5) 後血管相の撮像時に血管相では気付かれなかった新たな病変が発見された場合は再度造影剤を注入してその結節の血管相を評価することが可能であ

Table 3 造影超音波による質的診断

主分類	細分類	血管相 (vascular phase)		後血管相 (post vascular phase)	付加所見
		動脈 (優位) 相 (arterial [predominant] phase)	門脈 (優位) 相 (portal [predominant] phase)		
肝細胞癌	結節型 (2 cm 以下)	造影剤が流入する場合もあるが血管として描出される本数は少ない	肝実質と同程度もしくは低下して造影される	肝実質に比して軽度低下もしくは低下	動脈 (優位) 相で濃染しない症例もある
	結節型 (2 cm を越える)	バスケットパターン、血管増生、不整な流入血管 肝実質に比し強い濃染	肝実質に比し低下して造影される 非造影部位の存在	欠損もしくは不完全な欠損	後血管相で点状のシグナルが残存することあり
	塊状型	バスケットパターン、血管増生、不整な流入血管 肝実質に比し強く不均一な濃染	肝実質と低下して造影される 非造影部位が存在	欠損もしくは不完全な欠損 腫瘍の輪郭は不整	染影される腫瘍塞栓の描出されることあり
肝内胆管癌 (胆管細胞癌)		辺縁に血管影 辺縁のリング状濃染	腫瘍辺縁のリング状濃染 肝実質に比して低下して造影される	明瞭な欠損もしくは不完全な欠損	中央を突き抜ける線状の血管を認めることもある 全く染影されない場合もあり
転移性肝腫瘍		腫瘍内の点状の血管影、 辺縁のリング状濃染	腫瘍辺縁のリング状濃染 肝実質に比して低下して造影される	明瞭な欠損 腫瘍の輪郭は不正	血管増生のある転移性肝腫瘍は動脈 (優位) 相の所見は肝細胞癌に類似する
肝細胞腺腫		境界から中央に向かって細かな血管が流入する、 血管増生、肝実質に比し軽度の濃染	肝実質に比し造影される	同等もしくは不完全な欠損	出血・壊死を伴う場合は非造影部位を生じる
肝血管腫		辺縁から中央に向かって濃染され始める。辺縁が点状もしくは斑状に濃染される	辺縁が斑状に濃染される。中央へ濃染が進み、中心部は造影されないことが多い。	肝実質と同等、一部造影されない場合有り (血栓、線維化など)	小さなものでは急速に中央に向かって濃染される場合もある。
限局性結節性過形成 (FNH)		spoke-wheel pattern, 中央から外側に向かって極めて短時間に肝実質より濃染	肝実質より濃染 造影の低下する部分もある (中心瘢痕)	造影は肝実質と同等、 造影の低下する部分もある (中心瘢痕)	

参考図

肝細胞癌結節型 (2 cm以下)



造影前

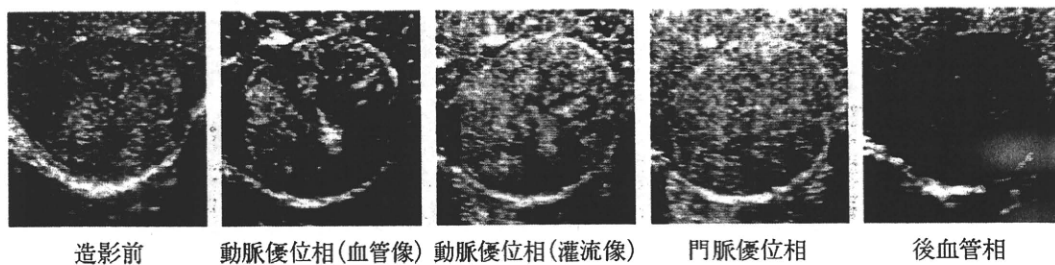
動脈優位相(血管像) 動脈優位相(灌流像)

門脈優位相

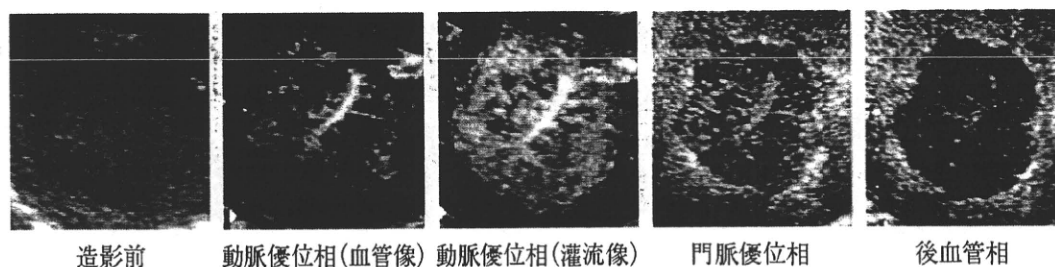
後血管相

参考図

肝細胞癌結節型 (2 cm を超える)

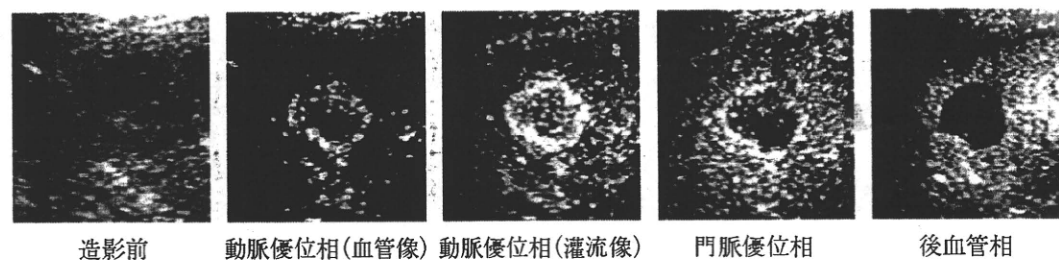


肝内胆管癌 (胆管細胞癌)

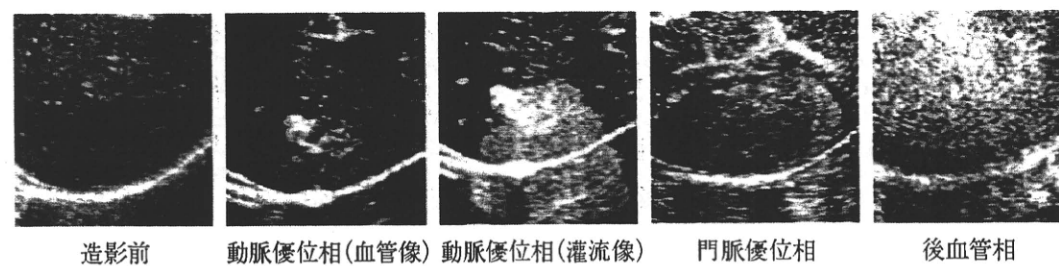


参考図

転移性肝腫瘍 (胃癌)

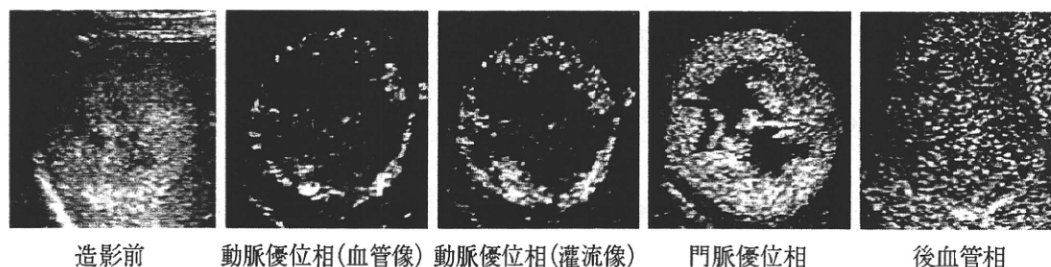


肝細胞腺腫

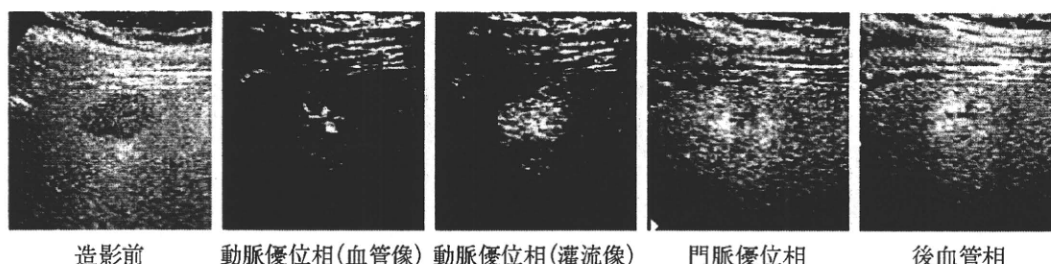


参考図

肝血管腫



限局性結節性過形成 (XXX)



- る (defect reperfusion image)¹²⁾.
- 注 6) 血管相の門脈 (優位) 相では一時高 MI として腫瘤内の bubble を破壊して観察すると、腫瘤内の血流動態が再度観察可能となる (replenishment method)。ただし、動脈のみの血流ではない。
- 注 7) 異型結節と肝細胞癌の鑑別においては他の画像を含めた総合評価で行うことが望ましい。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班 / 編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版. 東京, 金原出版, 2005; p. 8-9.
- 2) Couinaud C. Labes et segments hépatiques. Note sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Méd 1954;62:709-11.
- 3) Healey JE Jr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver: analysis of the prevailing pattern of branching and the major variations of biliary ducts. Arch Surg 1953;66:599-616.
- 4) 日本肝癌研究会 / 編. 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 (2009 年 6 月)【第 5 版補訂版】. 東京, 金原出版, 2009; p. 17-18.
- 5) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. Radiology 1992;182:161-5.
- 6) Kumada T, Nakano S, Toyoda H, et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. Liver Int 2004;24:425-31.
- 7) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid® contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. J Gastroenterol 2009;44: 733-41.
- 8) Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. AJR 2009;193:86-95.
- 9) Sasaki S, Iijima H, Moriyasu F, et al. Definition of contrast enhancement phases of the liver using a perfluorobased microbubble agent. Perflubutane microbubbles. Ultrasound in Med & Biol 2009;35:1819-27.
- 10) Watanabe R, Matsumura M, Munemasa T, et al. Mechanism of hepatic parenchyma-specific contrast of microbubble-based contrast agent for ultrasonography. Microscopic studies in rat liver. Invest Radiol 2007;42: 643-51.
- 11) 小来田幸世, 今井康陽, 関康, ほか. Sonazoid 造影超音波検査における門脈内 Sonazoid 停滞時間に関する検討. 肝臓 2009;50:593-4.
- 12) 工藤正俊, 畑中絹世, 鄭浩柄, ほか. 肝細胞癌治療支援における Sonazoid 造影エコー方の新技術の提唱: Defect Reperfusion Imaging の有用性. 肝臓 2007;48: 299-301.

AST, ALT, AST/ALT

熊田 卓* 豊田 秀徳* 桐山 勢生*
 谷川 誠* 久永 康宏* 金森 明*
 多田 俊史* 高木 万起子* 細川 貴範*
 荒川 恭宏* 藤森 将志* 濱口 知成*

索引用語：ALT, 基準値, 個体間変動, 個体内変動, 基準変化値

1 はじめに

数値として得られる臨床検査値を判断する指標には、①健康と考えられる集団の測定分布を示す基準値(従来は「正常値」と呼ばれていたが、あたかも健康状態の指標であるかのような誤解を与えるこの言葉に替えて「基準値」、「基準範囲」が用いられるようになった)と、②特定の病態に対する識別指標であるカットオフ値(病態識別値)の2つがある¹⁾。前者には多くの生化学検査値が含まれ、後者には腫瘍マーカーやウイルスマーカーなどが含まれている。しかし実際に使用する時は両者を混在して使用していることが多い。しかし、両者の算出方法はもともと全く異なり、本来は概念を明確に区別して使用すべき指標である。血清AST (aspartate aminotransferase) 値およびALT (Alanine aminotransferase) 値は基準値として使用されることが多い。しかし

この使用法には限界がある。

最近、肝機能を示すAST値やALT値なども、一塩基多型(SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms)によって規定されていることが明らかとなり、検査値が基準値より高くても正常であったり、低くても異常があるなど、臨床検査値と健康状態の間には個人差が大きく「正常値(基準値)」の範囲を見直す必要があることが報告された²⁾。

本稿では、これらの点を踏まえて臨床的な立場からASTおよびALTの基準値、カットオフ値(病態識別値)の考え方について述べる。

2 ALTとASTとは

ASTはL-アスパラギン酸と2-オキソグルタル酸をオキザロ酢酸とL-グルタミン酸に変換するアミノ基転移反応を触媒する酵素で、心筋に多く含まれ次いで肝臓、骨格筋、

Takashi KUMADA et al: AST, ALT, and AST/ALT ratio

*大垣市民病院消化器科 [〒503-8502 岐阜県大垣市南畑町 4-86]

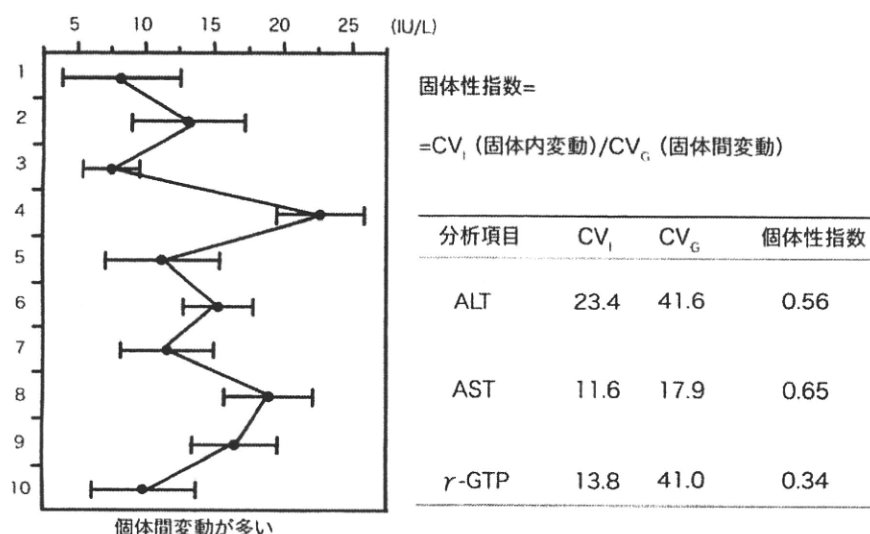


図1 個体性指数

腎臓、脾臓の順で、臓器特異性は乏しい³。一方、ALTはL-アラニンと2-オキソグルタル酸をピルビン酸とL-グルタミン酸に変換するアミノ酸転移反応を触媒する酵素で、ASTとは異なり臓器特異性が高く肝臓と腎臓に多量に含まれ、主として肝疾患の指標として用いられている⁴。一般に活性値は男性より女性が高い。ASTには細胞内で局在を異にする2種類のアイソザイムがある。ミトコンドリアに存在するm-ASTと細胞質に存在するs-ASTで、その存在比はほぼ1:1である。m-ASTの上昇は細胞障害がミトコンドリアに及ぶ強い障害がある時、またはミトコンドリアの機能低下に伴い膜の透過性が亢進したときに認められる⁵⁾。ALTにもASTと同様に細胞質に存在するs-ALTとミトコンドリアに存在するm-ALTの2つのアイソザイムが存在するが、m-ALTの活性は極めて低く血清中のALTはほとんどs-ALTと考えて良い。血清AST、ALTは逸脱酵素であり、細胞膜の透過性亢進あるいは細胞破壊によって血中に遊出してくる。ALTを多く含んでいる肝

臓の障害で血中の活性値が上昇する。AST/ALT比は肝疾患の鑑別の参考となる。すなわち急性肝炎急性期ではAST>ALT、急性肝炎回復期や慢性肝炎ではAST<ALT、肝硬変や肝細胞癌やアルコール性肝障害ではAST>ALTとなることが多い。通常健常人ではASTの方が多いためAST/ALT比は1を超える。したがってASTとALTがたとえ基準値(正常値)内であってもAST/ALT比<1の場合は肝障害があると考えられる。

3 固体内変動と個体間変動

血清ASTおよびALT値は基準値、基準範囲として利用される検査値の代表であるが、生理的変動による影響が大きい検査のため基準値として解釈するには限界がある。各々の検査値には生理的個体性があり、その構成成分には分析時変動(CV_A)、個体内変動(CV_i、年齢、食事、飲酒、運動、体位、日内変動、生活様式などに基づく生理的な変動)と個体間変動(CV_g、性差、個体差などに基づく生理的な変動)がある。個体内変動はほとんど

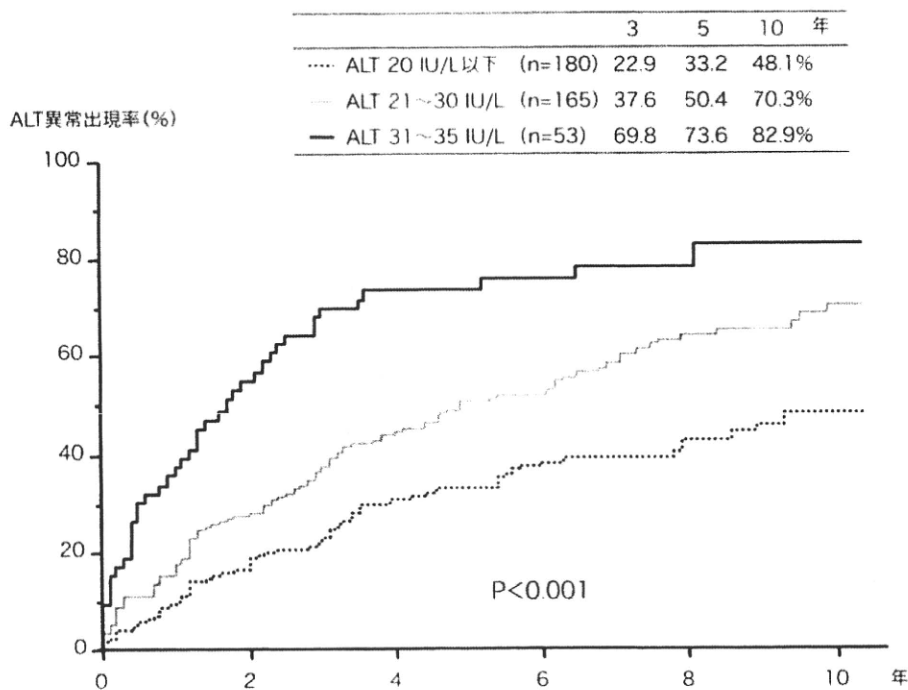


図2 ALT基準値内症例での異常出現率(n=398)

の検査項目において個体間変動より小さい。個体内変動がどの程度影響しているかを示す指標として個体性指数(index of individuality, CV_i / CV_G)がある⁶⁾。図1に当院で健常と考えられた女性10名に一定の期間内でALT、ASTおよび γ -GTPを10回測定したときの CV_i 、 CV_G 、個体性指数を示す。 γ -GTPは CV_G が大きいため個体性指数が小さくなり(0.34)、個人差が極めて大きい検査値であることがわかる。したがって検査値の変動を集団の基準範囲で評価するには問題がある。一方、アルブミンは CV_G (1.6%)が小さいので個体性指数が大きくなる(2.32)ため、個人差の少ない検査項目となり、検査値の変動を集団の基準範囲で判断しても問題は少ない⁷⁾。すなわち、個体性指数が大きい検査項目は個人差がないために基準値は有用な指標となる。このように個体性指数が低い検査項目は個人差が大きいため、個人ごとの基準値

が必要となり(個性値)、基準値の意義は少ない。一般に、個体性指数が1.4以上の場合には個体内変動幅が個体間変動幅に比して十分に大きく基準範囲は個体内変動を主成分として変動することになり基準範囲が指標として有用とされる¹⁾。一方、個体性指数が0.6以下の検査項目では、個体内変動幅より個体間変動幅が大きく、基準範囲は主として個体差を反映することになり、個体として病的な検査値変化が生じても、初期には測定値は基準範囲内に止まる。したがって、基準範囲は病的状態の検出指標としては検出感度が低く、有用性が乏しい。図1に示すように、当院の検討ではALTは CV_i 23.4%、 CV_G 41.6%で個体性指数は0.56、ASTは CV_i 11.6%、 CV_G 17.9%で個体性指数は0.65となり、両検査値共に基準値で使用するということには限界がある。

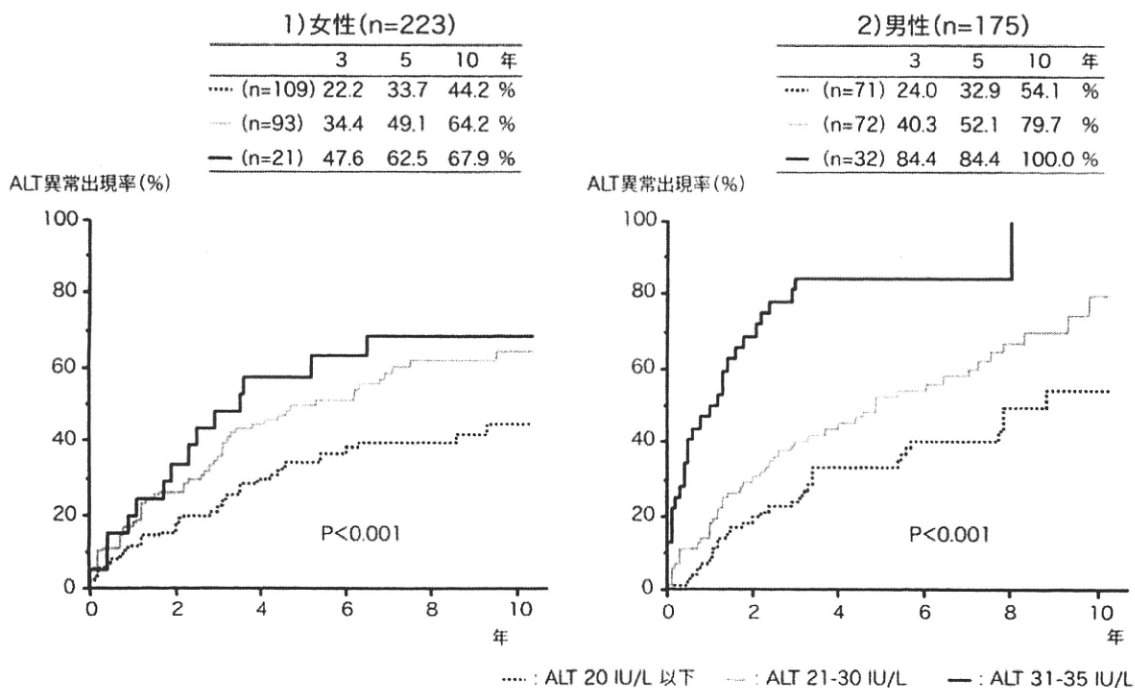


図3 性別にみたALT基準値内症例での異常出現率

4 ALTの基準値・基準範囲

以後はALT値を中心として基準値・基準範囲について述べる。Pratiらは初回献血者9,221名中、感染症陰性(HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体など)、従来のALT基準上限値以下(男性40 IU/L、女性30 IU/L)、薬剤剤服用歴などなし、血糖・コレステロール・中性脂肪基準上限値以下、BMI (body mass index) 24.9 kg/m²以下の3,925例を対象として検討したところ、男性の基準値上限は30 IU/L、女性の基準値上限は19 IU/Lと報告した⁸⁾。脂肪肝などのメタボリックシンドロームを除外した値で、当初はかなり厳しい基準と考えられていたが、その後、外国では多くのガイドラインでこの値が採用されるに至っている。

本邦では、Okanoueらの報告でALTの30 IU/Lが基準値上限として採用されているこ

とが多い⁹⁾。

5 ALTのカットオフ値(病態識別値)

当院でのALTの基準値上限は35 IU/Lであるが、C型肝炎キャリアでALTが初回基準値内であった症例で治療介入を行わなかった場合に経過観察中にどれだけ基準値上限を超すかを検討した。すなわちALTの異常出現の頻度からみたカットオフ値の設定である。対象は経過観察開始から6カ月間血清ALT値が基準値内であった398例のC型肝炎キャリア無治療例である。経過観察開始後10年の時点での異常出現率は当初ALT20 IU/L以下の群、ALT21-30 IU/Lの群およびALT31-35 IU/Lの群ではそれぞれ、48.1%、70.3%および82.9%と後2群で有意に高率であった(図2)。さらに性別でみると女性ではALT20 IU/Lを境として、男性ではALT30 IU/Lを境として異常出現率に差を認めた(図3)。前述した

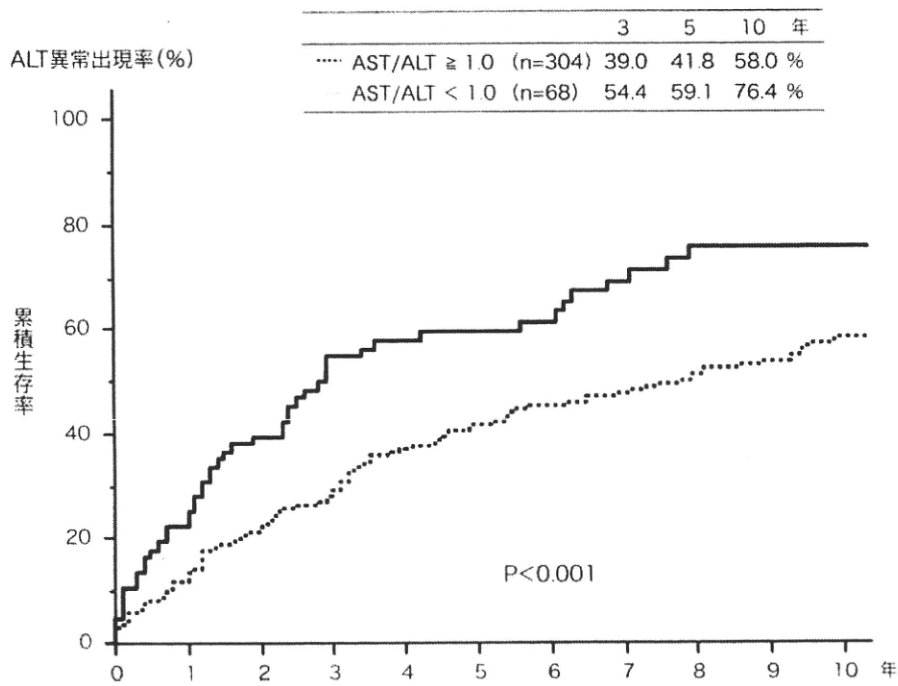


図4-a ALT基準値内症例でのAST/ALT比から見た異常出現率(n=372)

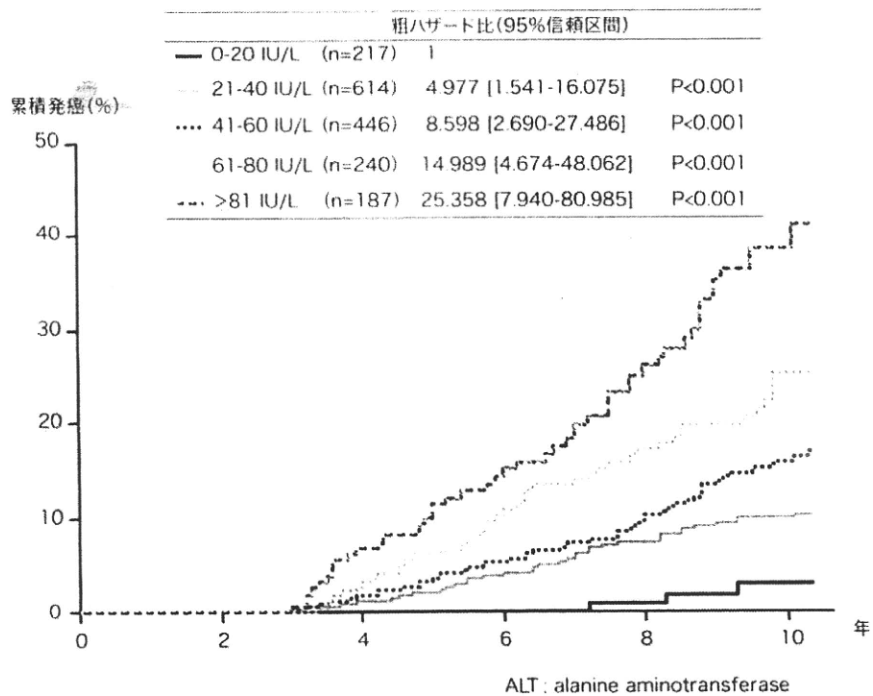


図4-b 血清ALTの積分平均値と肝発癌率

表1 ALT40 IU/L以下の症例での発癌に関与する因子(n=519)

		Hazard ratio (95% CI)	P
年齢(歳)	≤65	1	0.028
	>65	2.006 (1.078-3.733)	
ALT (IU/L)*	≤20	1	0.012
	>20	6.242 (1.499-25.987)	
血小板(×10 ⁴ /m ³)	≤15.0	1	0.003
	>15.0	2.675 (1.407-5.085)	
総ビリルビン(mg/dL)	≤1.2	1	0.012
	>1.2	2.798 (1.257-6.228)	
ALP (IU/L)*	≤338	1	0.004
	>338	2.486 (1.327-4.657)	
アルブミン(g/dL)	≤3.5	1	0.019
	>3.5	2.707 (1.177-6.223)	

ALT: Alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase

Pratiらの報告の女性と男性の基準値上限と良く一致している⁸⁾。またAST(基準値上限40 IU/L)とALTで両者共に基準値内で、AST/ALT比とALTの異常出現率の関係をみると、AST/ALT比が1.0以上群と1.0未満の群の10年の時点でそれぞれ58.0%と76.4%であり、AST/ALT比が1未満の群での異常出現率が有意に高値であり、たとえ基準値内であってもAST/ALT比<1の場合は異常と考えるべきことが裏づけられた。

次に肝発癌の観点からC型肝炎キャリアのカットオフ値について論じた。ALTは逸脱酵素であり、血清ALT値はその時点の状態を示しているにすぎない。したがってワンポイントのALT値から判断することは危険である。すなわち、血清ALTの判断には経過を加味する必要がある。各時点で測定したALTをすべて積算して測定回数で除す「算術平均値」、ALTの曲線下面積を求め経過観察期間で割る「積分平均値」、基準値を越える回数から分類する「パターン認識」などが評価方法として考えられる。われわれは以前より血清ALTの「積分平均値」と肝発癌率が極めてよく

相関することを報告してきた。ALTの「積分平均値」が増加すると発癌率も増加する(図4)¹¹⁾。これらをALTの積分平均値が40 IU/L以下で治療介入のなされていない519症例のHCVキャリアに絞って検討した¹²⁾。年齢、性、BMI、ウイルス量、遺伝子型、血小板、プロトロンビン時間、ALTの積分平均値、ALTが持続正常か否か、AST値の積分平均値、γ-GTP (gamma glutamyl transpeptidase)の積分平均値、総ビリルビン、ALP (alkaline phosphatase)の積分平均値、コリンエステラーゼ、総蛋白、アルブミン、総コレステロールの17因子を投入してCoxの比例ハザードモデル(変数増加法)で検討すると、選択されたのは年齢、ALT、血小板、総ビリルビン、ALP、アルブミンの6因子であった(表1)。年齢が増すにつれて、ALTの積分平均値が高くなるにつれて、血小板が低いと、総ビリルビンが高くなるにつれて、ALPの積分平均値が高くなるにつれて、アルブミン値が低くなるにつれて発癌率は増加していた。これらの因子のうちALTと血小板に着目して、血小板15万/m³以上、ALT20 IU/L以下(グ

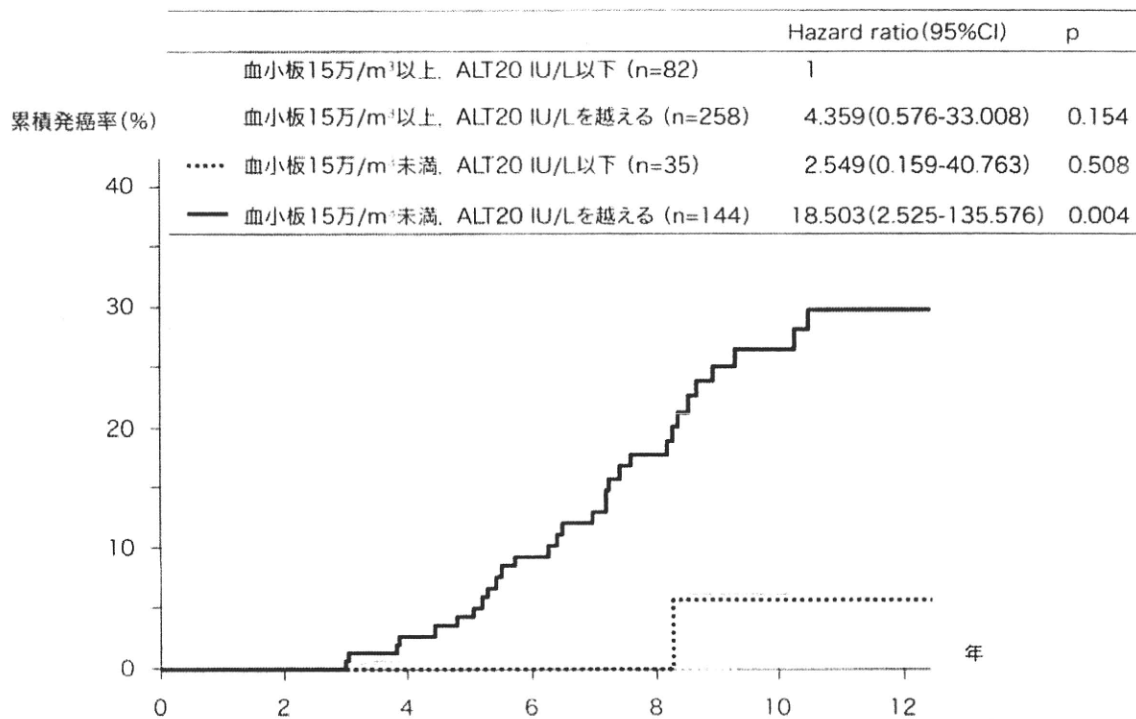


図5 血清ALT値と血小板からみた発癌率

表2 ALT40 IU/L以下症例のALT値と血小板からみた背景因子

	グループA	グループB	グループC	グループD
ALT	≤20 IU/L	>20 IU/L	≤20 IU/L	>20 IU/L
血小板	≥15 × 10 ⁴ /m ³	≥15 × 10 ⁴ /m ³	<15 × 10 ⁴ /m ³	<15 × 10 ⁴ /m ³
	(n=82)	(n=258)	(n=35)	(n=144)
年齢(歳)*	62 (21-87)	65 (18-87)	69 (48-88)	67 (41-87)
性(女性/男性)**	58/24	138/120	18/17	76/68
BMI (kg/m ²)	20.8 (15.8-26.8)	22.0 (14.1-34.6)	21.4 (17.9-33.3)	20.5 (14.3-31.1)
遺伝子型(1/2)	28/25	140/67	6/7	65/30
PNALT (あり/なし)*	56/26	52/206	20/15	20/124
ウイルス量 (KIU/mL)	82.5 (0.51-4,900)	360 (0.54-30,000)	290 (1.6-1,000)	270 (0.55-5,000)
総ビリルビン (mg/dl)*	0.4 (0.4-4.4)	0.5 (0.2-3.7)	0.6 (0.2-4.6)	0.7 (0.2-4.7)
ALP (IU/L)*	229 (114-417)	238 (84-623)	249 (147-437)	274 (158-907)
アルブミン (g/mL)*	4.1 (2.7-5.1)	4.2 (2.3-4.8)	4.0 (2.6-4.7)	3.9 (2.1-5.2)
Staging (F0/F1/F2/F4)**	1/9/0/1/0	3/17/4/1/0	3/2/2/1/1	0/10/3/4/6
肝硬変(なし/あり)*,***	80/2	256/12	24/11	82/62
肝発癌(あり/なし)*	1/81	15/243	1/34	31/113

BMI : body mass index, PNALT : Persistently normal ALT.

* : P < 0.01, ** : P < 0.05, *** : 超音波所見から診断

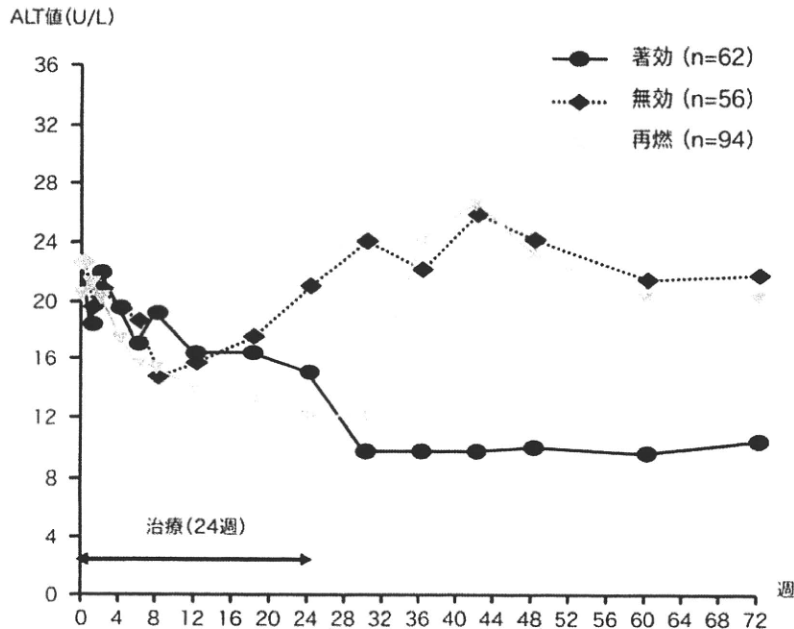


図6 ALT正常例に対するペグインターフェロン+リバビリンの投与(n=212, 24週投与)
(文献10より一部改変)

グループA, n=82), 血小板15万/ m^3 以上, ALT20 IU/Lを超える(グループB, n=258), 血小板15万/ m^3 未満, ALT20 IU/L以下(グループC, n=35)および血小板15万/ m^3 未満, ALT20IU/Lを超える(グループD, n=144)の4つのグループに分けてそれぞれの発癌率を見ると, グループDでの発癌率が最も高く, 次いでグループA, B, Cの順であった(図5). グループA, B, Cの間には差を認めなかった. 4つのグループの背景因子を見るとグループDでは高齢の症例が多く, PNALT例の占める割合は少なく, 総ビリルビンとALPは高く, アルブミンは低値で線維化の進んだ例や超音波検査で肝硬変と診断される症例が多かった(表2). さらに, グループAもしくはBに属する症例で16例に肝発癌を認めたが, 12例(75.0%)は発癌前に血小板は15万/ m^3 未満に低下していた. 以上の結果から, C型肝炎キャリアの発癌に限ればALTと血小板のカットオフ値はそれぞれ

20 IU/Lと15万/ m^3 であり, また, ALTの値にかかわらず経過観察に血小板の値が減少してくる症例は要注意と考えられた.

6 基準変化値

臨床検査値に変動が観察された際に, これが生理的変動なのか, あるいは何らかの原因で生じた異常変動なのかを判断する必要がある. 特に個体性指数が低い検査値では, たとえ基準値内の変化であっても安易にこれが異常変動ではないと判断することは危険である. 理想的には「個人の基準範囲」をあらかじめ求めておくことができれば良いが現実的には困難である. そこで臨床検査の分野では分析時変動(CV_A), 個体内変動(CV_I)から計算される基準変化値(RCV: reference change value)から異常の変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている¹³⁾. RCVは以下のように求められる.

$$\text{基準変化値} = Z_a \times 2^{1/2} \times |(\text{個体内変動 } \text{CV}_I)|^2$$

+ (分析時変動CV_A)²)^{1/2}

ここでのZaスコアは有意水準 α に対する標準正規分布の臨界値であり、危険率5%で判定する基準では1.96に危険率1%で判定する基準では2.58になる。たとえば血清ALT値が14 IU/Lから27 IU/Lとなった場合を想定してみよう。通常の判断であれば基準値内の変化であるので異常とは判断しないが、ALTのRCV (95%) = $1.96 \times 1.414 \times (0.9^2 + 24.3^{0.12})^{1/2} = 67.3\%$ となりALT値の変化率 $(27 - 14) / 14 \times 10 = 92.7\%$ となるので、 $92.7\% > 67.3\%$ であり有意な変化となる (CV_I 値とCV_A 値は文献1を使用)。実際に血清ALT値が基準値内のC型慢性肝炎に抗ウイルス療法を行った場合にはRCVの有用性を実感する[24] [25]。無効例もしくは再燃例では治療終了後には血清ALTは一時的に上昇する症例もあるが前値に復帰する。しかし、著効例では治療後ALT値が10 IU/L以下となることも稀ではない。すなわちこれらの症例の個々の基準値は「一桁」であることを意味し、20 IU/L前後は異常値であったことになる。ALT値のように個体差の大きい臨床検査値はRCVの考え方をもって解釈することも重要となる。

7 おわりに

血清AST値とALT値の基準値としての読み方の限界について述べた。AST値、ALT値共に個体差が大きく、基準範囲は主として個体差を反映するのみであり、個体として病的な検査値の変化が生じて、測定値が基準範囲内に留まることも多い。このビットフォールを補う方法としての、RCVの考え方および他の検査値を合わせて判断することの重要性を紹介した。一方、血清AST値およびALT値は容易に変動するためワンポイントで

の評価は危険で、経過を考慮に入れた判断も必要となってくる。肝機能検査として最も使用される血清ALT値とALT値はこのような側面を持っていることを知りつつ慎重に評価する姿勢が重要であることを理解して頂ければ、筆者がこの原稿を書いた価値が出てくると考える。

文 献

- 1) 三宅 徳。1. 総論。2. 基準値 (基準範囲) とカットオフ値の考え方。日本内科学会誌: 2467 ~ 2472, 2005
- 2) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y et al: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. Nature Genetics. February doi: 10.1038/ng.531, 2010
- 3) 鶴澤龍一: AST。検査項辞苑 (第2版)。櫻林郁之介、熊坂一成編集。大塚製薬株式会社。徳島 P128, 1998
- 4) 鶴澤龍一: ALT。検査項辞苑 (第2版)。櫻林郁之介、熊坂一成編集。大塚製薬株式会社。徳島 P130, 1998
- 5) 嘉悦幸代: m-AST。検査項辞苑 (第2版)。櫻林郁之介、熊坂一成編集。大塚製薬株式会社。徳島 P129, 1998
- 6) Fraser CG: Biological Variation: from principles to practice. AACCPress, Washington, 2001 (中田訳: 検査データの生理的変動 (原理から実践へ)。医歯薬出版。東京 117-158, 2004)
- 7) 渡辺義人、降旗謙一、池上文昭。他: 臨床試験における臨床検査値異常の判定基準案 - 基準変化値を指標とした方法の提案 -。臨床薬理 38: 81-88, 2007
- 8) Prati D, Taioli E, Zanella A et al: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 137: 1-10, 2002
- 9) Okanoue T, Itoh Y, Minami M et al: Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum on platelet counts. Hepatol Res 38: 27-36, 2008
- 10) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S et al: Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. J Med Virol 81: 459-466, 2009
- 11) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S et al: Relation

- between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 56 : 738-739, 2007
- 12) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S et al : Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 50 : 429-435, 2009
- 13) Fraser CG : Biological Variation:from principles to practice. AACCC press, Washington, 2001 (中山訳 : 検査データの生理的変動・原理から実践へ。医歯薬出版、東京 83-115, 2004)
- 14) Zeuzem S, Diago M, Gane E et al : Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 127 : 1724-1732, 2004

* * *

<原 著>

肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関する検討

多田 俊史¹⁾ 熊田 卓^{1)*} 豊田 秀徳¹⁾ 桐山 勢生¹⁾
竹島 賢治²⁾ 小川 定信²⁾ 乙部 克彦²⁾ 中野 雅行³⁾

要旨：目的：肝細胞癌の画像診断において perfluorobutane 造影超音波と Gadolinium ethoxybenzyl diethlenetriaminepentaacetic acid；Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB 造影 MRI) の有用性について検討した。

対象と方法：対象は当院にて肝結節に対して血管造影下 CT を行い、同時期に造影超音波もしくは EOB 造影 MRI が施行された 207 例 321 結節である。方法は血管造影下 CT をゴールド・スタンダードとして典型的肝細胞癌 (199 例 313 結節) と非典型的肝腫瘍 (8 例 8 結節) に分類し、造影超音波、EOB 造影 MRI の所見について検討を行った。なお非典型的肝腫瘍は腫瘍生検例を対象とし、病理組織所見についても検討を行った。

結果：典型的肝細胞癌の検出は造影超音波後血管相で 85.1%、EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で 98.3% であった。非典型的肝腫瘍は EOB 造影 MRI 肝細胞造影相で全例が低信号で検出されたが、造影超音波後血管相では 87.5% が等エコーであった。病理組織所見は全例が高分化型肝細胞癌であった。

結論：EOB 造影 MRI は肝細胞癌の検出に有用な検査方法であり、特に肝細胞造影相で検出された非典型的肝腫瘍は高分化型肝細胞癌の可能性が高いことが示唆された。

索引用語：肝細胞癌 perfluorobutane Gd-EOB-DTPA 造影超音波
MRI

はじめに

肝細胞癌検出の画像診断スクリーニングには慢性肝炎・肝硬変の状態により 3~6 カ月ごとの超音波検査が推奨されている¹⁾。超音波検査により肝に結節が検出された場合、造影 CT もしくは造影 MRI の追加検査が行われ、多血性のいわゆる典型的肝細胞癌と診断された場合は肝予備能や腫瘍の状態により治療方針を決定していく。一方、造影 CT や造影 MRI で典型的肝細胞癌の所見が認められない場合、非典型的肝腫瘍としてさらにオプションの検査が施行される。オプション検査

としてはこれまで侵襲的な血管造影下 CT や腫瘍生検などが行われてきたが、近年では perfluorobutane (ソナゾイド[®]) を用いた非侵襲的な造影超音波の有用性が報告され²⁾、さらに 2008 年 1 月より発売された Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト[®]) は早期肝細胞癌の存在診断に対する有用性も報告されており^{3,4)}、肝細胞癌の画像診断はこれらの造影剤の出現により新たな展開の時期を迎えたといえる。

今回われわれは、血管造影下 CT を典型もしくは非典型 (腫瘍生検施行例) 的肝細胞癌診断のゴールド・スタンダードとし、Kupffer 細胞特異性超音波造影剤であるソナゾイド[®]と肝細胞特異性 MRI 造影剤である EOB・プリモビスト[®]の肝細胞癌診断における有用性を検討したので報告する。

1) 大垣市民病院消化器科

2) 大垣市民病院医療技術部診療検査科

3) 東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

*Corresponding author: tkumada@he.miraine.jp

<受付日2009年9月8日><採択日2010年1月25日>