

表 2 経過観察開始後の血液・生化学データ(積分平均値)

	投与群(n=117)	非投与群(n=117)	P値
血小板($\times 10^4/m^3$)	17.0(3.3~37.2)	14.8(3.3~29.6)	0.006
ALT(IU/l)	28.2(8.5~88.9)	39.1(12.2~737.5)	<0.001
γ -GTP(IU/l)	27.0(10.9~267.6)	36.2(9.5~269.7)	0.043
T.Bil(mg/dl)	0.7(0.3~2.0)	0.7(0.3~2.6)	0.155
ALP(IU/l)	242.7(113.5~1028.8)	265.2(140.0~1247.6)	0.013
Alb(g/dl)	4.4(3.0~5.0)	4.0(2.4~4.8)	<0.001
AFP(ng/ml)	2.15(0.8~106.0)	4.50(0.9~723.8)	<0.001

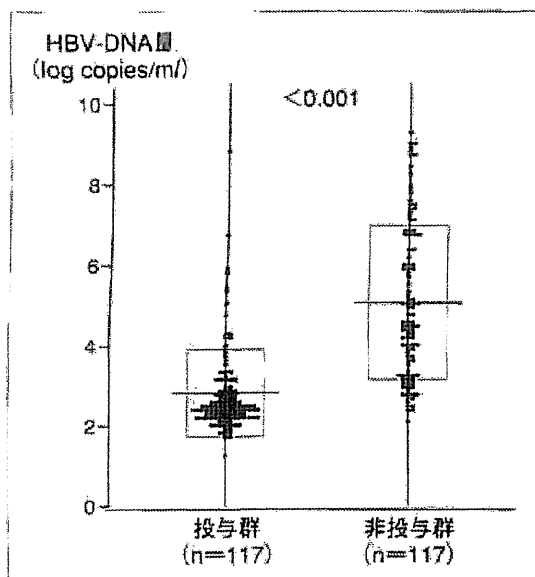


図 2 核酸アナログ投与の有無における経過観察中のHBV-DNA量の比較

超)を投入因子として発癌に関与する因子について検討したところ、年齢(40歳超:ハザード比4.424, 95%信頼区間1.346~14.542, $P=0.014$)、核酸アナログ投与の有無(投与なし:ハザード比4.039, 95%信頼区間1.662~9.820, $P=0.002$)、BCP

(変異型:ハザード比11.952, 95%信頼区間1.630~87.649, $P=0.015$)、HBcrAg(3.0logU/ml超:ハザード比4.334, 95%信頼区間1.313~14.309, $P=0.016$)、 γ -GTP(56IU/l超:ハザード比2.539, 95%信頼区間1.347~4.784, $P=0.004$)が発癌に関与する因子として選択された(表3)。

さらに、核酸アナログ投与の有無別に累積発癌率を検討したところ、5年/10年の発癌率はそれぞれ投与群で5.2%/8.4%、非投与群で8.7%/36.8%となり、非投与群で有意に発癌率が高かった(ハザード比2.838, 95%信頼区間1.243~6.478, $P=0.013$) (図3)。BCP別の累積発癌率の検討では、5年/10年/15年の発癌率はそれぞれ野生型群($n=39$)で0.0%/0.0%/12.5%、変異型群($n=158$)で8.4%/41.3%/52.5%となり、変異型群で有意に発癌率が高かった(ハザード比12.360, 95%信頼区間1.699~89.944, $P=0.013$) (図4)。また、HBcrAg(3.0logU/ml以下/超)別の累積発癌率の検討では、5年/10年/15年の発癌率はそれぞれ3.0logU/ml以下群($n=46$)で0.0%/19.1%/39.3%、3.0logU/ml超群($n=171$)群で8.4%/35.1%/49.2%となり、3.0logU/ml超群で発癌率が高くなる傾向を認めた(ハザード比2.095, 95%

表 3 肝細胞癌の発癌に関する因子(Cox比例ハザードモデル)

	ハザード比(95%信頼区間)	P値
年齢(歳)	≤ 40	1
	> 40	4.424(1.346~14.542)
核酸アナログ投与	投与あり	1
	投与なし	4.039(1.662~9.820)
BCP(野生型/変異型)	野生型	1
	変異型	11.952(1.630~87.649)
HBcrAg(logU/ml)	≤ 3.0	1
	> 3.0	4.334(1.313~14.309)
γ -GTP(IU/l)	≤ 56	1
	> 56	2.539(1.347~4.784)

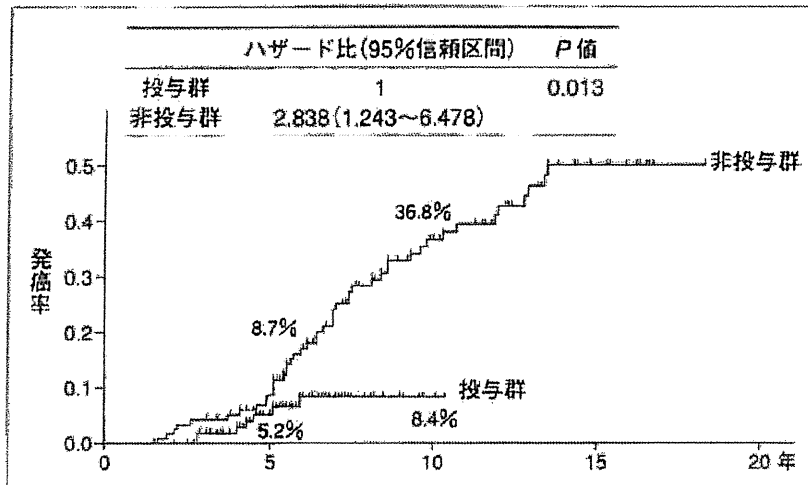


図3 核酸アナログ投与の有無による肝細胞癌の発癌率

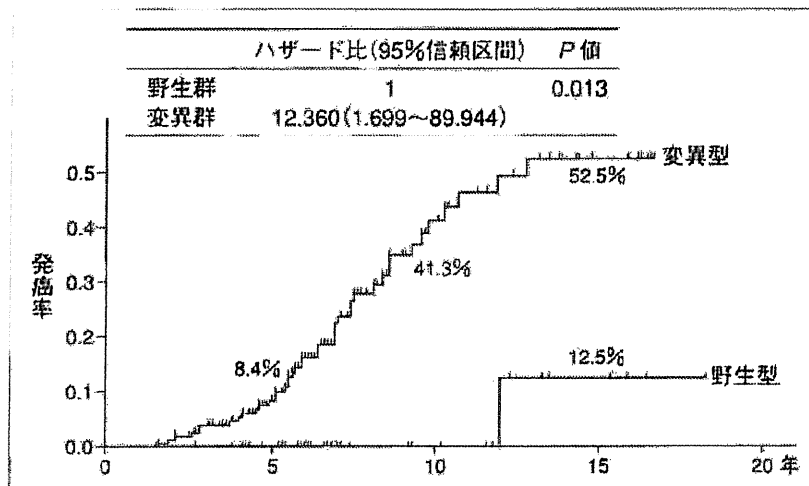


図4 BCP別の肝細胞癌の発癌率

信頼区間0.976~4.450, $P=0.0579$) (図5).

考 察

B型肝炎の発癌に関与する因子に関してはこれまで数多くの報告がなされている。Chenらは、HBe抗原陰性、HBV-DNA $<4 \log \text{ copies/ml}$ で肝硬変、肝癌、ALT高値が認められない1,932人の患者をHBV非活動性キャリア群とし、それに対するコントロール群(非B非C)18,137人との平均観察期間13.1年の経過を報告している。報告によると発癌率はHBV非活動性キャリア群が0.06%/年、コントロール群が0.04%/年であり、さらに肝関連死に関しては両群とも0.02%/年であった。多変量解析ではHBV非活動性キャリアがコント

ロールに比較して、発癌に関してはハザード比4.6(95%信頼区間2.5~8.3)、肝関連死に関してはハザード比2.1(95%信頼区間1.1~4.1)であり、加えて高齢や飲酒も独立した発癌の危険因子であると結論している。

B型肝炎の背景肝の違いによる年間発癌率も報告がされており、非活動性キャリアは0.2%未満、慢性肝炎は1%未満、代償性肝硬変は2~3%そして非代償性肝硬変は7~8%とされ、慢性肝障害の進行とともに発癌率の上昇が認められている。また、宿主側の因子では肝硬変、糖尿病、肥満、飲酒、高齢、男性、家族歴、人種(アジア人、アフリカ人)があげられ、ウイルス側の因子ではHBV-DNA量、HBe抗原陽性、ジェ

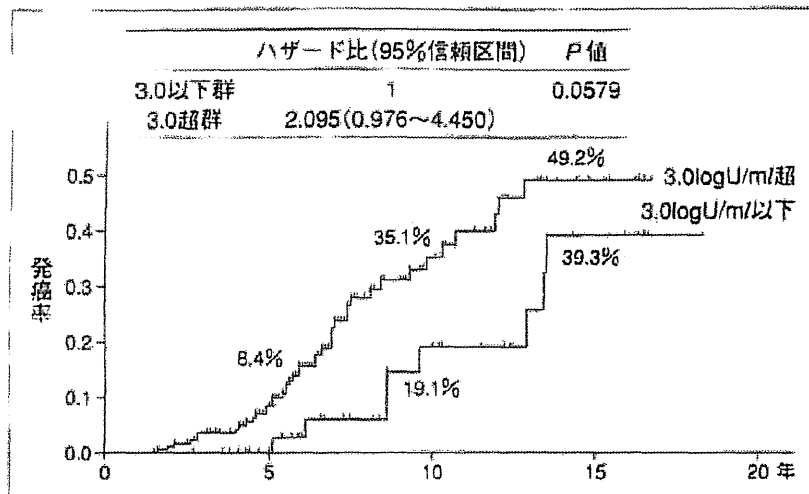


図5 HBcrAg値(3.0logU/ml)別の肝細胞癌の発癌率

ノタイプ、プレコアやBCP変異、HCVやHIVとの重複感染等が発癌に関与していると報告されている⁹⁾。

今回のわれわれの検討では、多変量解析によって年齢(40歳超)、核酸アナログ投与なし、BCP(変異型)、HBcrAg(3.0logU/ml/超)、 γ -GTP(56IU/l/超)が発癌に関与する因子として選択された。年齢やBCPに関してはこれまで報告と一致しており、 γ -GTPについても詳細な検討はできていないが、飲酒が関係しているものと考えられる。

核酸アナログ製剤と肝発癌に関してはLiawら¹⁰⁾が大規模なランダム化比較試験(RCT)(the Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study)にてラミブジンによる肝発癌抑制効果と肝関連死の低減効果を証明している。また、本邦においてはMatsumotoら¹¹⁾がラミブジンによる肝発癌抑制効果を報告している。今回のわれわれの検討例では核酸アナログ投与例はラミブジンのみならず、ラミブジン+アデフォビル、エンテカビル(ラミブジンからの変更例も含む)と多岐にわたるが、投与例は肝発癌の抑制が認められたとともに、非投与群と比較してHBV-DNA量の低下が認められ、さらに血小板やAlbが高値となり、ALT等が低値となる結果が得られ、肝機能の維持・改善効果が認められた。このような効果はたとえ核酸アナログ投与例で発癌が認められた場合でも、治療上、非常に有用であると考えられた。

今回の検討ではHBcrAg高値例も発癌に関与する因子として選択された。HBcrAgは肝組織中の covalently closed circular DNA(cccDNA)量を反映していると考えられている¹²⁾。Hosakaら¹³⁾は核酸アナログ投与例において、肝細胞癌の再発はHBcrAg量が多い症例において有意に高率であったと報告している。今回の検討では経過観察開始時の値での検討であり、核酸アナログ開始後のHBcrAg量の変化と発癌の関係など、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

おわりに

今回の検討では、B型肝炎患者に核酸アナログを投与することによりHBV-DNA量の低下および肝機能の維持・改善が認められるとともに、発癌が抑制されることが明らかとなった。年齢や肝機能、BCP変異、さらにはHBcrAg量なども検討し、必要であれば、タイミングを逃すことなく積極的に核酸アナログを投与することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) World Health Organization. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response: hepatitis B. 2002. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who.cdscr.lyo2002_2.pdf.
- 2) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 免疫抑制・

- 化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究調査」班 刺症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—, 肝臓 2009 ; 50 : 38.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 539.
 - 4) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1747.
 - 5) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection : what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43 : 173.
 - 6) Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009 ; 29 : 100.
 - 7) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1521.
 - 8) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : a multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005 ; 32 : 173.
 - 9) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, Kumada H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 27.
 - 10) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int* 2010 ; 30 : 1461.

* * *

肝腫瘍の超音波診断基準

日本超音波医学会用語・診断基準委員会

委員長 貴田岡正史

「肝腫瘍の超音波診断基準（1988/11/30）の改訂」小委員会

委員長 熊田 卓¹

副委員長 松田 康雄²

委員 飯島 尋子³ 小川 眞広⁴ 工藤 信樹⁵ 小原 和史⁶ 紺野 啓⁷ 高倉 玲奈⁸

西田 陸⁹ 南 康範¹⁰ 森 秀明¹¹ 山田 昌彦¹²

1. 目 的

腹部超音波検査の中で肝腫瘍性病変の存在診断および質的診断の占める重要性は高い。1988年11月30日に「日本超音波医学会医用超音波診断基準に関する委員会」より公示された「肝腫瘍の超音波診断基準」は一般に広く受け入れられ活用され、大きな役割を果たしてきた。しかし、最近の超音波診断装置の進歩および疾患概念の変化により、以前作成された肝腫瘍の超音波診断基準では対応ができなくなった点が多く見られるようになった。今回、これらを解決すべく肝腫瘍の超音波診断基準の改訂を試みた。

2. 対 象

腹部超音波検査の適応となる全ての人を対象となる。特に、肝細胞癌の高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、非B非C型肝硬変）と超高危険群（B型肝硬変、C型肝硬変）ではそれぞれ、6ヵ月に一度と3-4ヵ月に1度の腹部超音波検査を行う必要がある¹⁾。

3. 存在診断

存在診断は、確診、疑診、判定保留の3つの段階に分けて記載する。

1) 確診

- ① 周囲肝組織との明らかなエコーレベルの相違もしくは明瞭な輪郭
- ② 2方向以上での描出

2) 疑診

- ① 周囲肝組織との明らかなエコーレベルの相違もしくは明瞭な輪郭
- ② 1方向のみでの描出

3) 判定保留

- ① 周囲肝組織とのわずかなエコーレベルの相違もしくは不明瞭な輪郭
- ② 1方向以上での描出

注1) 存在診断はあくまで肝腫瘍性病変に限ったものではなく、確診の中には限局性の脂肪浸潤の程度の異なる部位も含まれる。

注2) 疑診では正常解剖を理解し円靱帯などを、腫瘍性病変と間違わないように注意する。また、所見、随伴疾患から必要に応じてCT (computed tomography) あるいはMRI (magnetic resonance imaging) などの他の画像検査を行い確認する。

注3) 判定保留の場合には必要に応じて他の画像診断 (CT あるいはMRI) もしくは超音波検査による経過観察を行い確認する。

注4) 血管の圧排、途絶、腫瘍の凹凸、肝表面のhump sign、辺縁のedge signは、腫瘍の存在診断の重要な間接所見であるが、本邦に多い肝硬変の存在を考えた時、付加所見として記載する。

注5) 肝内胆管の限局性の拡張所見は肝内胆管癌 (胆管細胞癌) を強く示唆する所見なので、要精査とする。

注6) エコーレベルに差はないが、周囲肝組織と異なるエコーパターンを示す部分の認められる場合は、判定保留とする。

注7) 2方向以上で描出という場合の2方向は、肋弓下走査と肋間走査のように互いに直角に近い2方向が望ましいが不可能な場合はこの限りでない。

¹大垣市民病院消化器科, ²八尾徳州会総合病院肝臓外科, ³兵庫医科大学超音波センター, ⁴駿河台日本大学病院超音波室, ⁵北海道大学工学部生体システム工学講座, ⁶横須賀うわまち病院放射線科, ⁷自治医科大学臨床検査医学講座, ⁸大阪府立成人病センター検診部精密健康診断科, ⁹北海道大学病院診療支援部, ¹⁰近畿大学医学部消化器内科, ¹¹杏林大学医学部第3内科, ¹²東京医科大学第4内科

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: S₇-S₈にかけて腫瘍が存在し S₇が主体の場合には S_{7,8}とし S₈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ドプラ所見, 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。

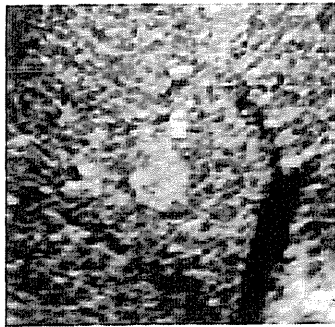
5.1 Bモード所見

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⁾。

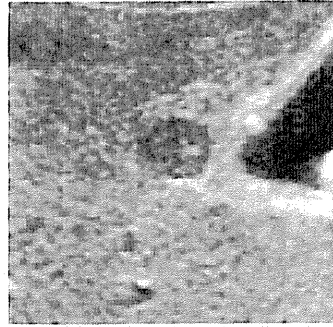
注1) いずれも典型的な所見を示した。転移性肝腫瘍 (癌) は上皮性, 非上皮性を区別していな

参考図

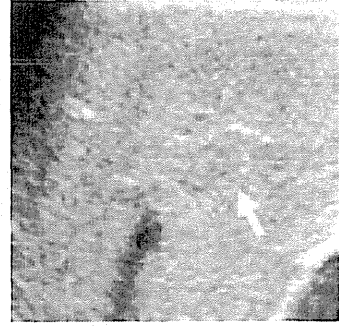
肝細胞癌



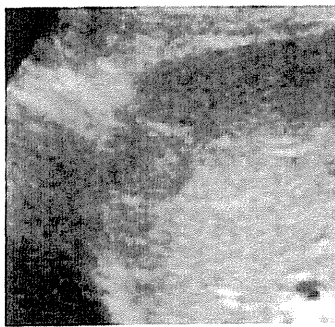
高エコー (結節型)



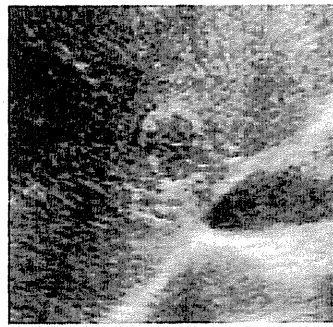
低エコー (結節型)



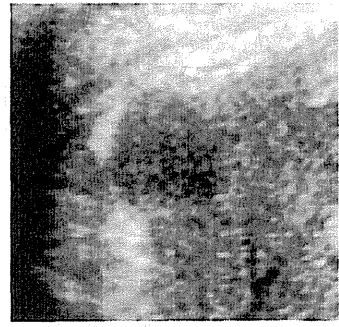
等エコー (結節型)



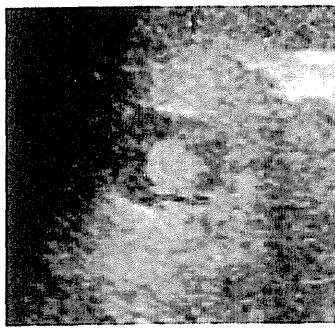
辺縁低エコー (結節型)



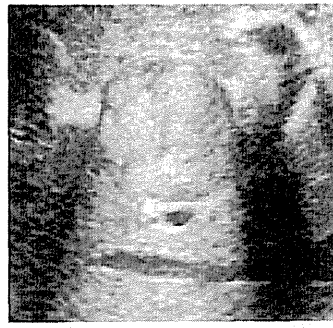
bright loop (結節型)



hump sign (結節型)



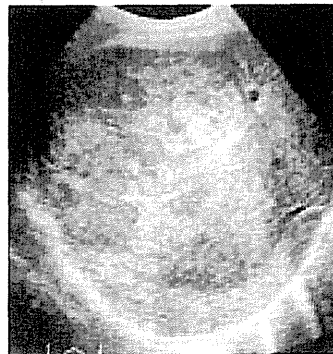
nodule in nodule



mosaic pattern



門脈腫瘍塞栓



塊状型

参考図

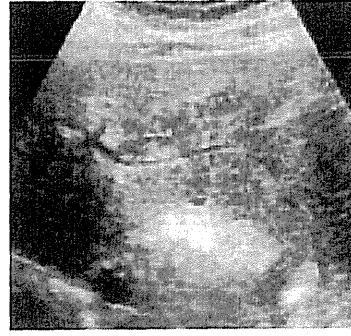
肝内胆管癌（胆管細胞癌）



境界不明瞭結節

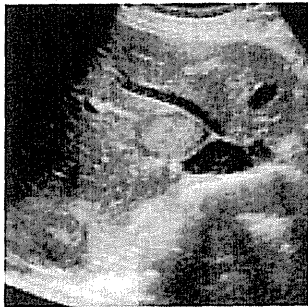


末梢胆管の拡張

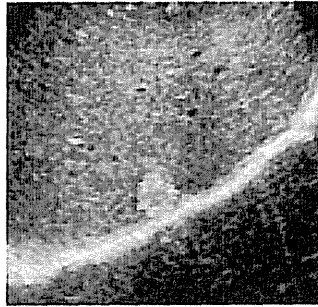


腫瘍を貫く血管

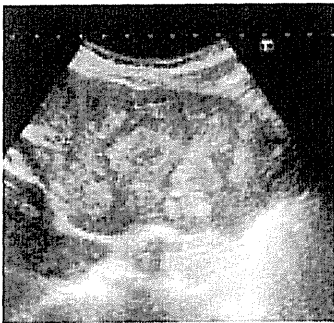
転移性肝腫瘍



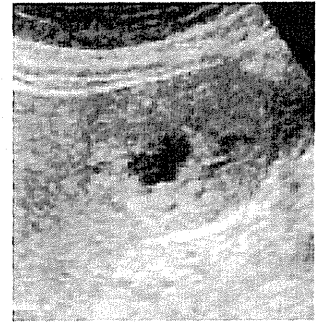
bull's eye pattern



高エコー



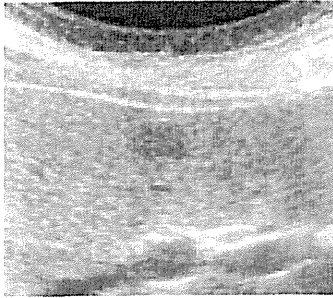
cluster sign



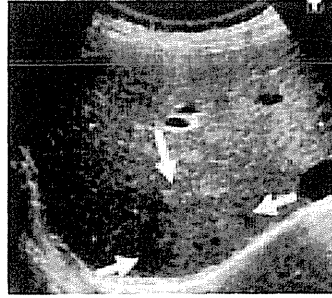
中心部に無エコー域

参考図

肝細胞腺腫

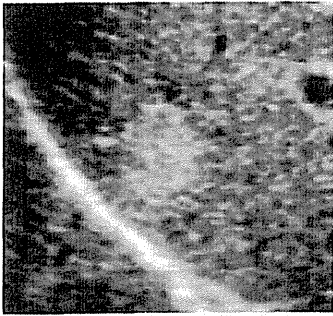


低エコー

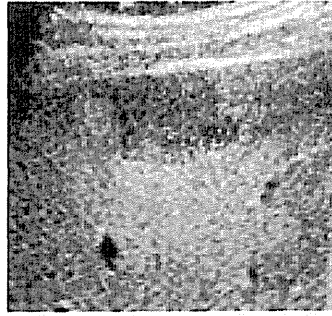


等エコー

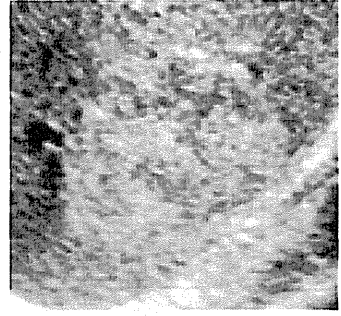
肝血管腫



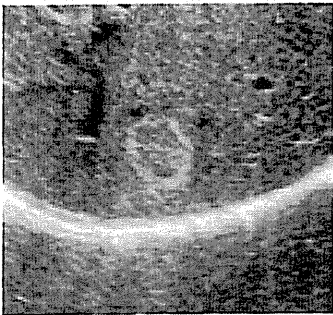
高エコー



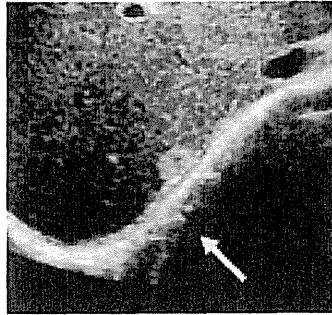
低エコー



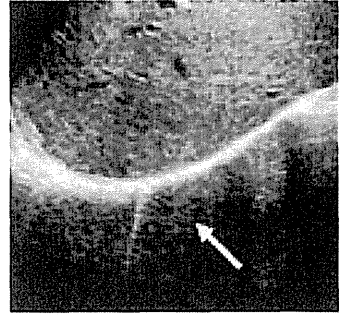
混合エコー



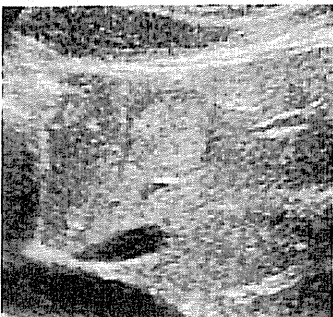
辺縁高エコー帯



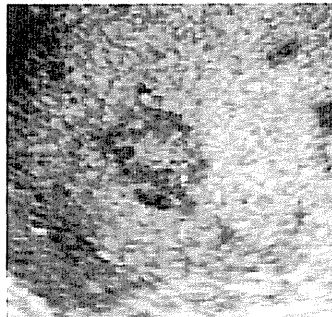
chameleon sign



限局性結節性過形成 (⊗⊗⊗)



高エコー



中心高エコー

いたため腫瘍としたが、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、これらは腫瘍を形成せず、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

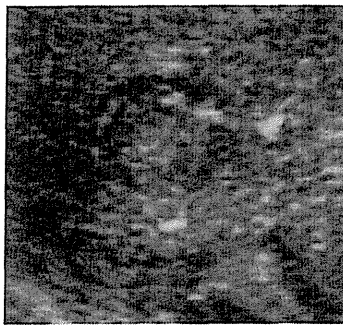
結節型として所見を記載した。

- 注5) 肝辺縁に存在する肝細胞癌では腫瘍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所見である。

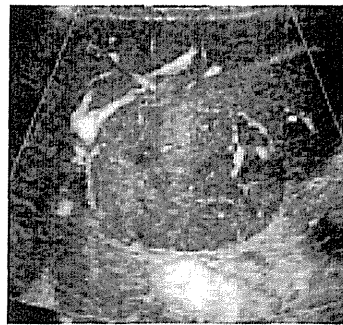
5.2 ドブラ所見

ドブラ所見は、Table 2 に示すように腫瘍内の血流の多寡、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。

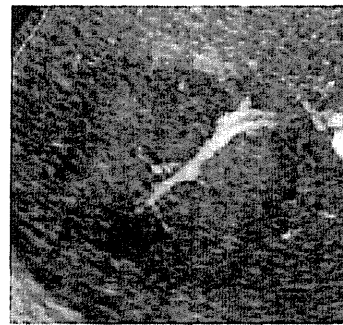
参考図



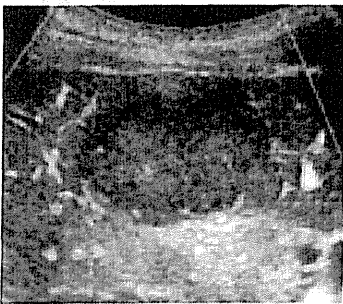
肝細胞癌 (2 cm 以下)



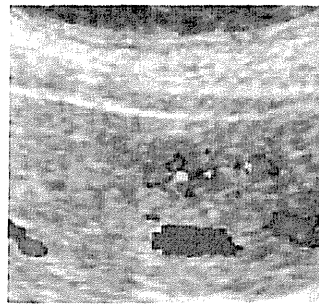
肝細胞癌 (バスケットパターン)



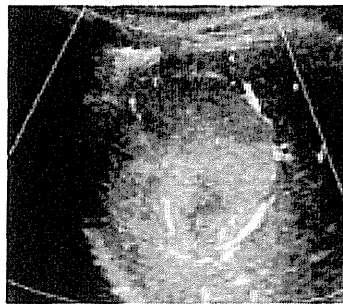
肝内胆管癌



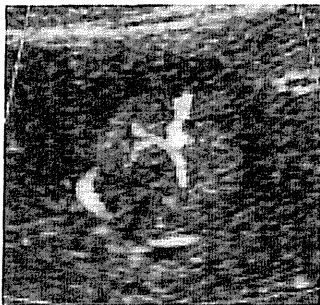
転移性肝腫瘍



肝細胞腺腫



肝血管腫



FNH

Table 2 ドブラ所見

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 や腫瘍血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血栓や 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ブラ所見である.

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.

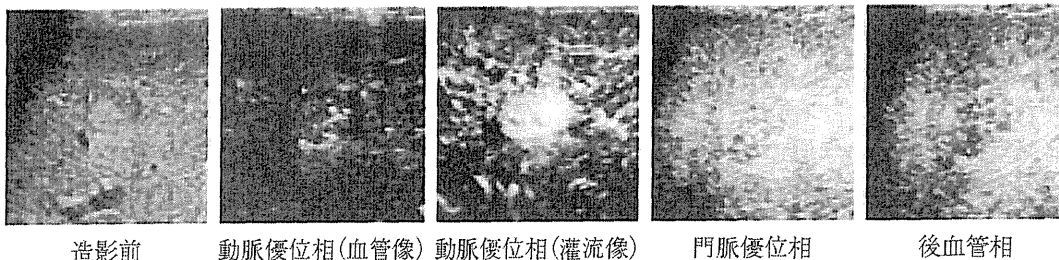
- 注 1) 血管相は質的診断を, 後血管相は存在診断を主目的として使用される.
- 注 2) 後血管イメージは, 「クッパーイメージ (Kupffer image)」とも呼ばれるが, この点に関しては異論もあり今後の検討が必要である⁷⁻¹⁰⁾.
- 注 3) 1 つの目安であるが, 動脈 (優位) 相は造影剤静脈内投与後約 30 秒まで, 門脈 (優位) 相はそれ以後から約 120 秒まで, 後血管相は約 10 分以降とされる. ただし, 肝機能もしくは腫瘍の状態により個人差のあることには留意する¹⁰⁾.
- 注 4) いずれも典型的な所見を示した. 転移性肝腫瘍は上皮性, 非上皮性を区別し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)

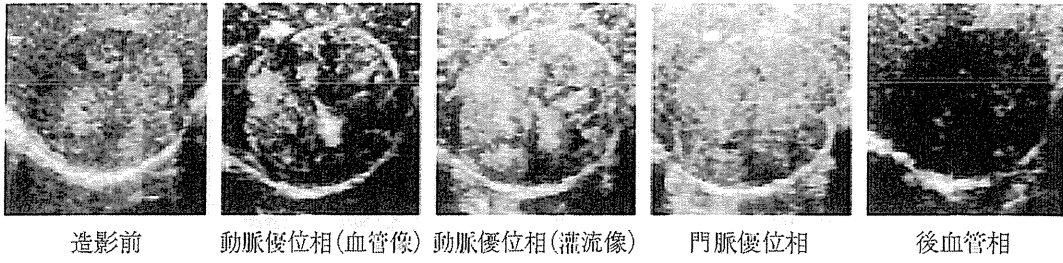
動脈優位相(灌流像)

門脈優位相

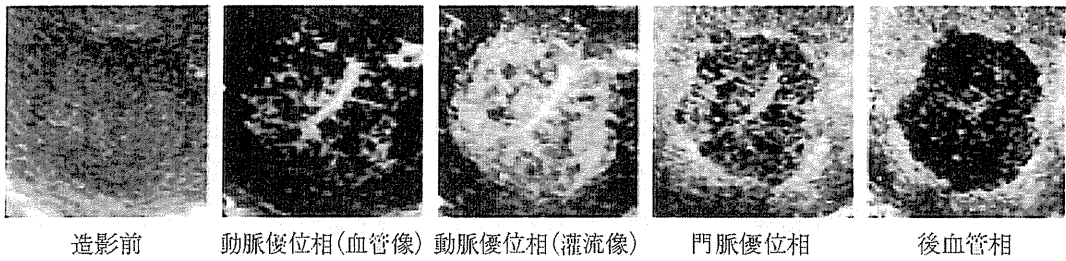
後血管相

参考図

肝細胞癌結節型 (2 \times \times を超える)

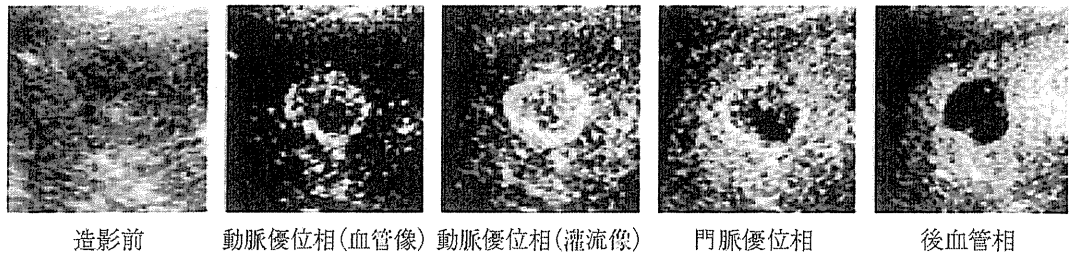


肝内胆管癌 (胆管細胞癌)

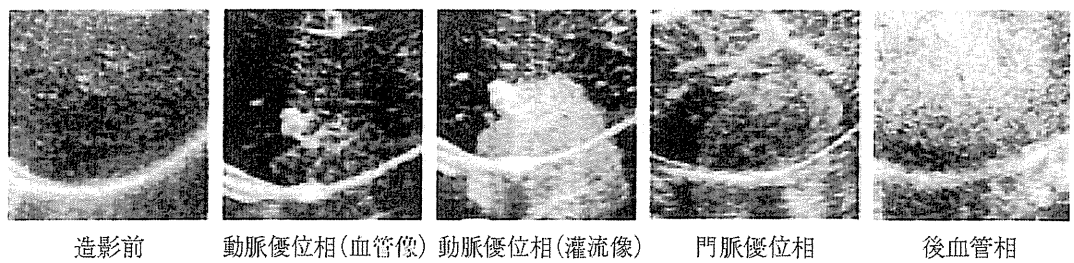


参考図

転移性肝腫瘍 (胃癌)

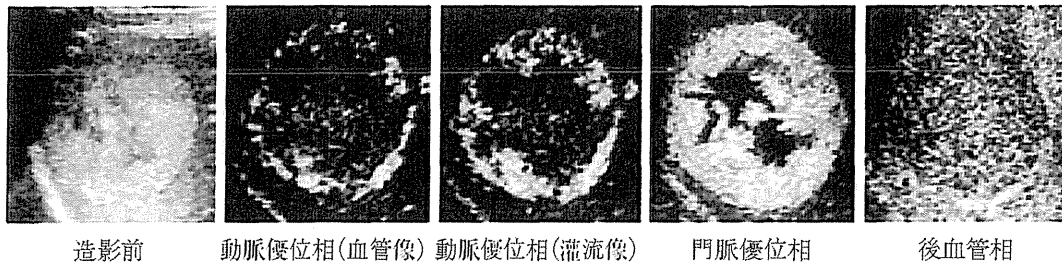


肝細胞腺腫

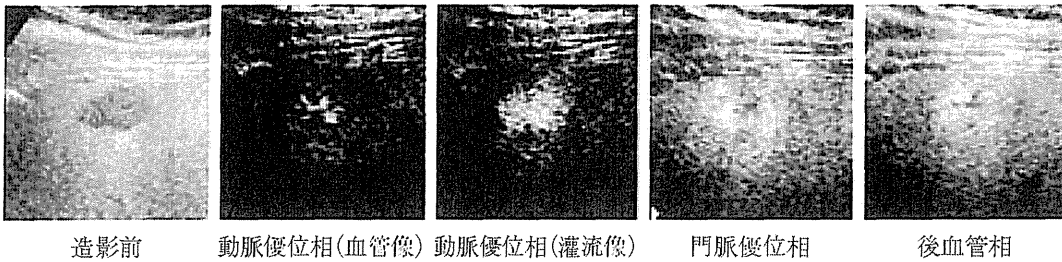


参考図

肝血管腫



限局性結節性過形成 (XXXX)



る (defect reperfusion image)¹²⁾.

- 注6) 血管相の門脈(優位)相では一時高MIとして腫瘍内のbubbleを破壊して観察すると、腫瘍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臓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臓診療ガイドライン 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) 日本肝臓研究会 / 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.

造影超音波診断 (症例編)

4-2 肝細胞癌以外の肝腫瘍典型例

熊田 卓¹⁾, 豊田秀徳¹⁾, 多田俊史¹⁾, 金森 明¹⁾, 竹島賢治²⁾, 乙部克彦²⁾大垣市民病院 消化器内科 ²⁾ 大垣市民病院 診療検査科

はじめに

第2世代の超音波造影剤ソナゾイド[®]での造影超音波検査が可能となり、血管相、後血管相(クーパー相)ともに安定した画像が得られるようになった。肝腫瘍の超音波診断基準は、1988年に日本超音波医学会医用超音波診断基準に関する委員会で作成されて以来、20年以

上改訂されていなかった。今回、第2世代の超音波造影剤が出現したのを機会に、2005年に「肝腫瘍の超音波診断基準(1988/11/30)の改訂」小委員会が立ちあげられた。肝腫瘍の質的診断のためのBモード所見の改定に加え、ドプラ所見、造影超音波所見が新設された。2010年の「超音波医学」2月号に「肝腫瘍の超音波診断基準(案)」が発表されている(表1)¹⁾。

表1 造影超音波による肝腫瘍の質的診断

主分類	細分類	血管相 (vascular phase)			付加所見
		動脈(優位)相 (arterial [predominant] phase)	門脈(優位)相 (portal [predominant] phase)	後血管相 (post vascular phase)	
肝細胞癌	結節型 (2cm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 (2cmを超え)	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	染色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 全く染色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 腫瘍の輪郭は不整	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樹状に濃染される	辺縁が樹状に濃染される。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あり(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きわ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(中心瘻)	造影は肝実質と同等。造影の低下する部分もある(中心瘻)	

(文献1より)

表2 Enhancement (E) patterns of benign focal liver lesions

Tumor entity	Arterial phase	PV phase	Delayed phase
Haemangioma			
Typical features	peripheral-nodular E, no central E	partial/complete centripetal filling	complete E
Additional features	small lesion; complete, rapid centripetal E, rim enhancement		non-enhancing areas
FNH			
Typical features	hyper-enhancing, complete, early	hyper-enhancing	iso/hyper-enhancing
Additional features	spoke wheel arteries, centrifugal filling, feeding artery	hypo-enhancing central scar	hypo-enhancing central scar
Focal fatty sparing			
Typical features	iso-enhancing	iso-enhancing	iso-enhancing
Focal fatty change			
Typical features	iso-enhancing	iso-enhancing	iso-enhancing
Regenerating nodule			
Typical features	iso-enhancing	iso-enhancing	iso-enhancing
Other features	hypo-enhancing		
Simple cyst			
Typical features	non-enhancing	non-enhancing	non-enhancing
Adenoma			
Typical features	hyper-enhancing, complete	iso-enhancing	iso-enhancing
Additional features	non-enhancing areas	hyper-enhancing non-enhancing areas	non-enhancing areas
Abscess			
Typical features	rim E, no central E	hyper-iso-enhancing rim, no central E	hypo-enhancing rim, no central E
Additional features	enhanced septa hyper-enhanced liver segment	hypo-enhancing rim enhanced septa hyper-enhanced liver segment	

(文献2より)

本稿では、この診断基準の取り決めに従い、動脈優位相 (血管イメージと灌流イメージ)、門脈優位相、後血管相 (後血管イメージ) の画像所見を、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) 以外の肝腫瘍、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 (focal nodular hyperplasia: FNH)、その他の肝腫瘍について典型例を中心に画像所見を示しながら記載する。なお、後血管イメージはクッパーイメージ (Kupffer image) との呼称で使用されることが多いが、本基準ではエビデンスが十分でないとの見地から「注」にのみ記載されている。しかし、きわめてよく使用されている呼称のため、本稿では「後血管相 (クッパーイメージ)」という表現を用いていることに留意していただきたい。

一方、2008年にEFSUMB (ヨーロッパ超音波医学会) から出された「Guidelines and Good Clinical Practice Recommendation for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)-Update 2008」を表2, 3に示した²⁾。表2は良性疾患として肝血管腫、FNH、限局性低脂肪化域 (focal

fatty sparing)、限局性脂肪変性 (focal fatty change)、再生結節 (regenerating nodule)、単純嚢胞 (simple cyst)、肝細胞腺腫 (adenoma)、肝膿瘍 (abscess) の8腫瘍につき典型的所見と付加所見が時相別に記載されている。表3は悪性疾患としてHCC (肝硬変合併例と非合併例)、血管に乏しい転移性肝腫瘍 (hypovascular Mets)、血管に富む転移性肝腫瘍 (hypervascular Mets)、嚢胞性転移性肝腫瘍 (cystic metastasis)、胆管細胞癌 (cholangiocarcinoma) の5腫瘍について、同様に典型的所見と付加所見が時相別に記載されている。

ここで注意が必要なのは、EFSUMBではSonoVue[®]、Optison[®]、Luminity[®]などの細胞外液性の造影剤 (一部クッパー細胞に取り込まれるとの報告もある) が使用されているため、わが国で使用されているソナゾイドと時相別の所見が異なることである。EFSUMBでは時相として動脈相 (arterial phase, 造影剤注入後10~20秒から始まり25~35秒まで)、門脈-静脈相 (portal-venous phase, 30~45秒で始まり120秒まで)、後期相 (late phase, 120秒からパルの消失する約240~360秒ま

表3 Enhancement (E) patterns of malignant focal liver lesions

Tumor entity	Arterial phase	PV phase	Delayed phase
HCC			
Typical features (in cirrhosis)	hyper-enhancing, complete non-enhancing areas	iso-, hypo-enhancing non-enhancing areas	hypo/iso-enhancing
Additional features	basket pattern/chaotic vessels enhancing tumor thrombus in PV and/or HV		
Atypical features	non-enhancing lesion	non-enhancing lesion	non-enhancing lesion
HCC in non cirrhotic liver	hyper-enhancing	hypo/non enhancing	hypo/non enhancing
Hypovascular Mets			
Typical features	rim E	hypo-enhancing	hypo/non enhancing
Additional features	complete E, non-enhancing areas	non-enhancing areas	
Hypervascular Mets			
Typical features	hyper-enhancing, complete	hypo-enhancing	hypo/non enhancing
Additional features	chaotic vessels		
Cystic metastasis			
Typical features	hyper-enhancing nodular/rim component	hypo-enhancing	hypo-enhancing
Cholangiocarcinoma			
Typical features	rim E	hypo/non enhancing	hypo/non enhancing
Additional features	non-enhancing		

(文献2より)

で、表3ではdelayed phaseとの表現があるが文中ではその使い分けの説明がなくlate phaseと同義語と思われる)と時間を表示して分類されている。これに対しわが国の診断基準では、時相は時間で規定するのではなくバブルの主たる存在部位から、動脈優位相 (arterial predominant phase)、門脈優位相 (portal predominant phase)、後血管相 (post vascular phase) に分けている。このあたりの違いを十分に注意して所見を読む必要がある。とくに、後血管相は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 (造影剤注入後おおよそ10分以降とされている) と定義されており、EFSUMBのlate phaseとはまったくの別所見である。ソナゾイドは現時点ではわが国でしか認可されておらず、後血管相 (クーパーイメージ) はわが国のみで得られる画像といえる。今後、造影超音波について議論するためには、時相の呼称、定義は世界での統一が急務と思われる。

1. 肝内胆管癌 (胆管細胞癌)

肝内胆管癌には、肉眼分類型として腫瘤形成型 (mass forming type)、胆管浸潤型 (periductal infiltrating type)、胆管内発育型 (intraductal growth type) の3基本型がある。原則として病巣の最大面での性状で判断する。2種以上の肉眼分類型をもつ場合は、優勢な (面積のより大

なる) 分類型を先に記載して「+」記号で併記する³⁾。

図1は、肝内胆管癌腫瘍形成型の症例である。Bモードでは境界不明瞭な不整形のやや低エコーの腫瘍を認める。動脈優位相では辺縁に血管影を認め、中央を突き抜ける線状の血管影を認める。門脈優位相では一部に染影が持続し、線維性の結合織の存在をうかがわせる。後血管相 (クーパーイメージ) は境界明瞭な欠損を認めた。CTも同様の所見で、平衡相で腫瘍に造影剤の停滞を認めた。典型的な所見と考えられる。

図2は、末梢胆管の拡張を伴った例である。Bモードは図1と同様に境界不明瞭な不整形のやや低エコーの腫瘍である。胆管浸潤もあると推定される。腫瘍の中央を突き抜ける線状の血管影も認める。hypovascularな腫瘍で、肝動脈造影下CT (CTHA) でも確認できる。後血管相 (クーパーイメージ) で境界明瞭な欠損像を認め、これが実際の腫瘍と考えられる。経動脈性門脈造影下CT (CTAP) では、左外側域に門脈血流は到達せず、同部位での腫瘍の門脈への浸潤がもっとも考えられる。

原発性肝癌取扱い規約では、細胆管細胞癌 (cholangiolocellular carcinoma) が一つの疾患として記載されている⁴⁾。肉眼的には肝内胆管癌に類似するが、約半数は慢性肝炎あるいは肝硬変を合併する。造影超音波所見の報告は少ないが、肝内胆管癌腫瘍形成型がリング状濃染を示すのに対し、細胆管細胞癌では全体が染影されることが多く、wash outも遅延することが多い⁵⁾。また、転移

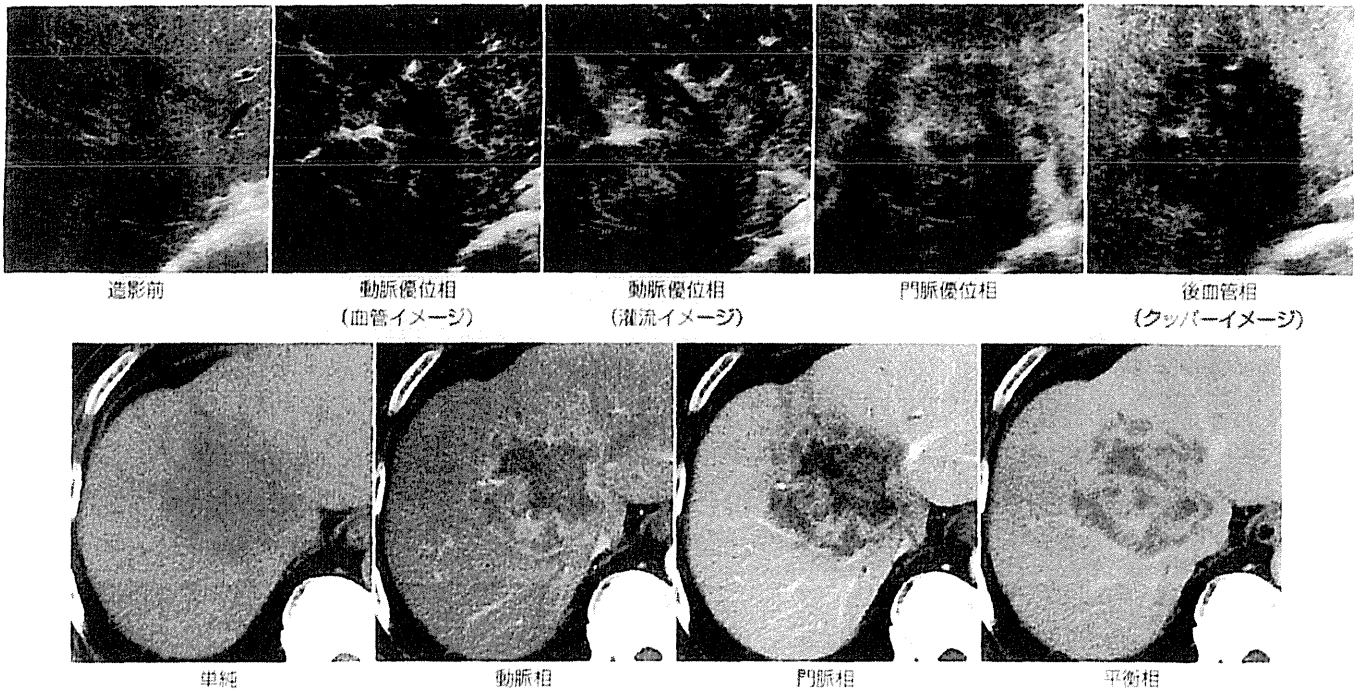


図1 肝内胆管癌（腫瘍形成型）
上段は造影超音波、下段はダイナミックCTを示す

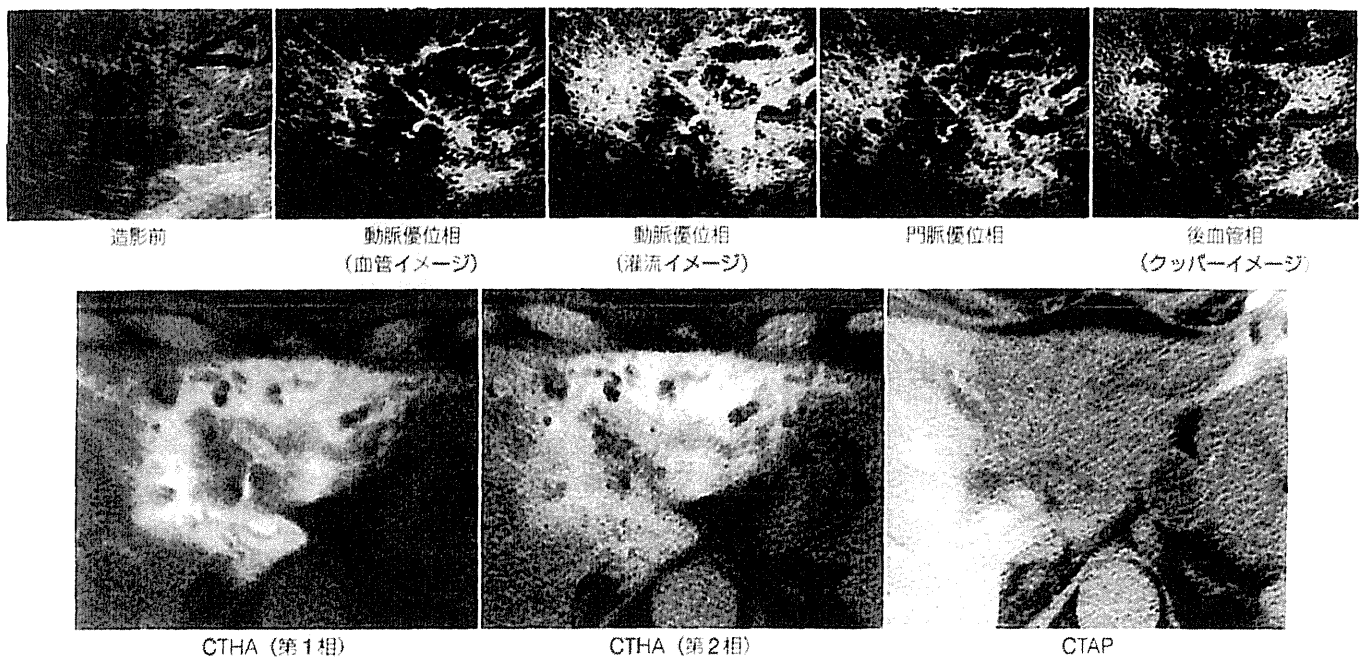


図2 肝内胆管癌（腫瘍形成型+胆管浸潤型）
上段は造影超音波、下段は血管造影下CTを示す CTHA CT during hepatic arteriography, CTAP CT during arterial portography

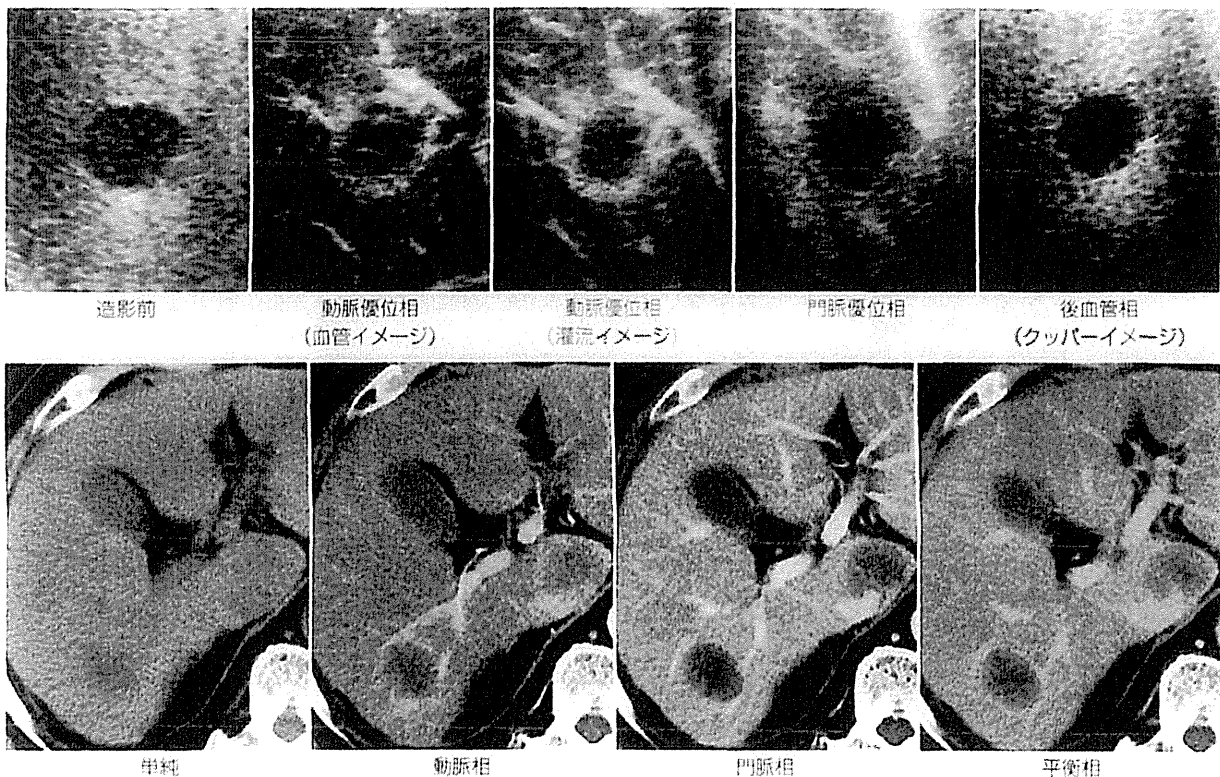


図3 転移性肝腫瘍（胃癌肝転移）
上段は造影超音波、下段はダイナミックCTを示す。

性肝腫瘍との鑑別が困難な症例も多数認め、これらは原発巣検索による除外診断となる。

2. 転移性肝腫瘍

肝臓は、門脈と動脈の二重支配を受け血流が豊富なため、肺に次いで転移性癌の好発部位である。消化管からの腺癌の転移が大部分を占め、基本的には腫瘍辺縁に細胞成分が、中心部には凝固・壊死が主体に分布する層構造をとる。

したがって、造影所見は腫瘍の辺縁のみ早期濃染される、いわゆるリング状濃染（ring-enhancement）を呈しやすい（図3）。リング状濃染の機序として、①腫瘍自体の辺縁の細胞成分の濃染、②腫瘍の圧排に起因する広範囲の動門脈シャント（AP shunt）、線維間質の増生、炎症、血管新生などによる周囲の非癌部肝組織の濃染が考えられている。消化管の腺癌からの転移は乏血性であることが多く、②の機序によるリング状濃染が主体と考えられる⁹⁾。一方、カルチノイド、GIST（gastrointestinal

stromal tumor）の一部などはもともと多血性のため転移巣でも血流が豊富となるが、wash outは早い。

転移性肝腫瘍の所見から原発巣を予測することは困難である。胃や大腸などの消化管の粘液産生腫瘍からの転移では石灰化をきたすことがある。胃癌は大腸癌よりも多血性である印象である。嚢胞性肝転移の場合は、卵巣癌や粘液産生嚢胞腺癌など嚢胞性腫瘍からの転移の可能性が高い。腺癌は一般的に、2cm前後の大きさの揃った結節が肝全体に均一に分布することが多い。また、腺癌は末梢門脈枝の微小腫瘍栓やグリソン鞘へ浸潤すると考えられており、楔状の濃染像として認められることがある¹⁰⁾。ときにはこの所見のため腫瘍が見逃される場合もある。後血管相（クッパーイメージ）が有用となる。胆嚢癌では胆嚢床部に集簇する特徴がある。乳癌では微小な結節が密に分布し腫瘍として捉えられないことがあり、同様に後血管相（クッパーイメージ）が有用である。

図3に転移性肝腫瘍（胃癌肝転移）の典型例を示す。動脈優位相でリング状濃染を示し、門脈優位相でwash outされ、後血管相（クッパーイメージ）では境

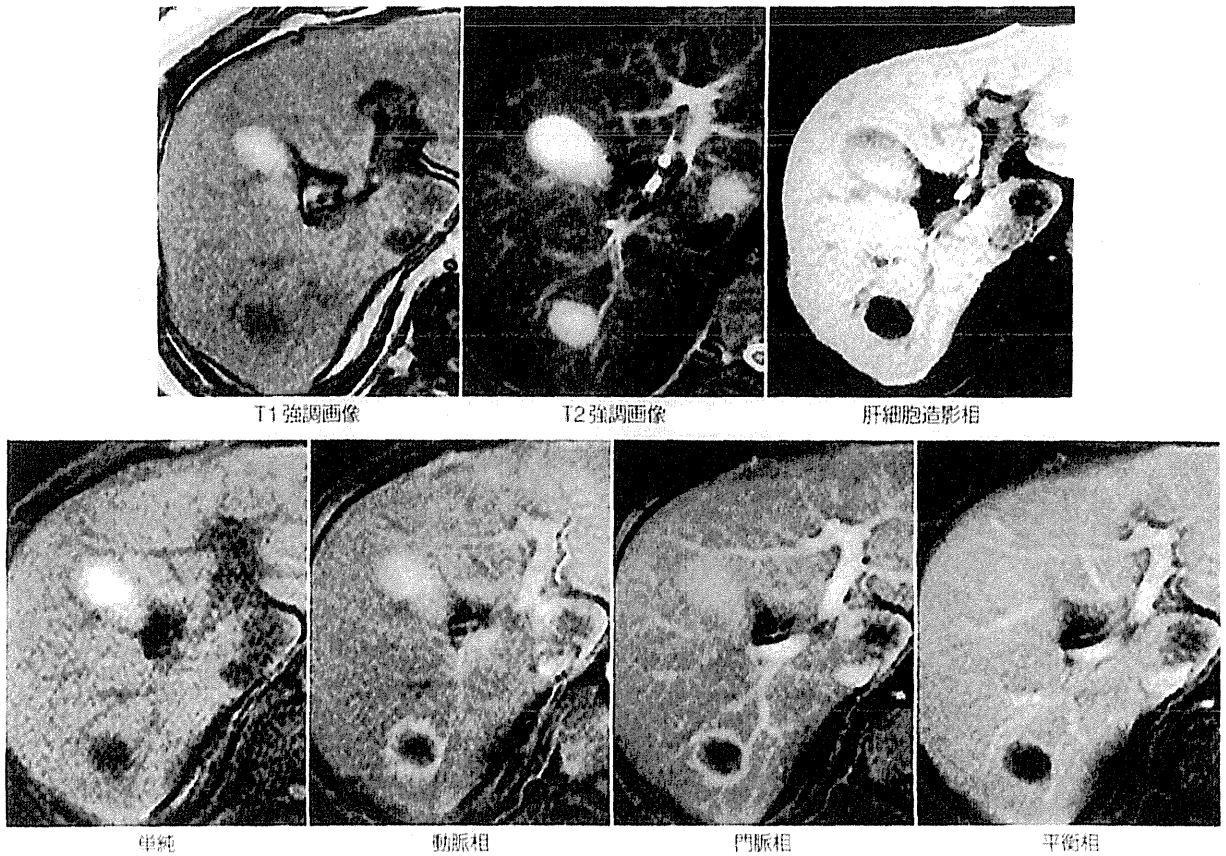


図4 転移性肝腫瘍（胃癌肝転移）
Gd-EOB-DTPA 造影MRI。下段はダイナミックMRIを示す

界明瞭な欠損を示す。図3下段のダイナミックCTおよび図4下段のダイナミックMRIでも同様の所見を示している。図4上段右のGd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid) 造影MRI肝細胞造影相では境界明瞭な欠損像として描出されている。

図5は肺の小細胞癌肝転移像である。上段の造影超音波の動脈優位相灌流イメージではほぼ腫瘍全体の濃染像を認めるが、下段のダイナミックMRI動脈相ではリング状濃染を示している。造影超音波の時間分解能が優れていることが確認される。

図6は悪性黒色腫の肝転移である。上段は工藤らによって提唱されたdefect re-perfusion imagingで、ソナゾイドの安定した後血管相（クーパーイメージ）に造影剤の再注入で血管相を重ね合わせた画像である⁹⁾。後血管相（クーパーイメージ）ではじめて検出された結節の血流を評価する方法であり、超音波造影剤を再注入するこ

とで、結節が濃染され血管に富む転移性肝腫瘍であることがわかる。下段は高音圧の超音波送信を行いスキャンボリューム内のバブルを一掃して、再度、再灌流を観察したreplenishment methodである⁹⁾。病変の血行動態を繰り返し観察することができて有用で、同様に血管に富む転移性肝腫瘍であることがわかる。

3. 肝細胞腺腫

肝細胞腺腫はわが国ではまれな腫瘍で、肝細胞癌、FNHとの鑑別が重要な腫瘍である。後述するFNHとは異なって動脈優位相血管イメージで、腫瘍境界から取り囲むように内部に細かい血管が流入するのが特徴である(図7下段)^{10,11)}。一方、門脈優位相での輝度の低下は約半数に認め、3分の1に造影が持続するとされる¹¹⁾。後血管相（クーパーイメージ）の報告は少ないが、同等もしくは不完全欠損とされている¹¹⁾。